

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Amygdala und Hippocampi in der strukturellen
Kernspintomographie bei erwachsenen ADHS-Patienten im
Vergleich zu Gesunden und Depressiven**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anne Julia Stauber

aus
München

2012

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Frodl, M.A., FTCD, FICP

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner
Priv. Doz. Dr. Jennifer Linn

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2012

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Bedeutung der ADHS im Erwachsenenalter	6
1.2 Diagnostische Kriterien der ADHS	7
1.3 Prävalenz und Persistenz	10
1.4 Symptomatik und Komorbidität im Erwachsenenalter	11
1.5 ADHS begünstigende Umweltfaktoren	12
1.6 Heritabilität und Genetik	13
1.7 Neurotransmitter	16
1.8 Frontosubkortikale Regelkreise und ADHS	18
1.8.1 Funktionelle MRT	19
1.8.2 PET	20
1.8.3 SPECT	21
1.8.4 fNIRS	21
1.8.5 Strukturelle MRT	21
1.9 Die Funktion des Hippocampus	23
1.10 Die Funktion der Amygdala	24
1.11 Amygdala- und Hippocampusveränderungen bei der ADHS in der strukturellen MRT	25
1.12 Amygdala- und Hippocampusveränderungen bei der depressiven Störung (MD) in der strukturellen MRT	26
2 Fragestellung und Zielsetzung	27
3 Material und Methoden	28
3.1 Ethische Aspekte	28
3.2 Patienten und Probanden	28

3.3 Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden	29
3.4 Erhebung der Psychopathologie	30
3.4.1 HAMD	30
3.4.2 BDI	31
3.4.3 CTQ	31
3.4.4 WURS	32
3.4.5 CAARS	32
3.5 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung	33
3.5.1 Zerebrale Kernspintomographie	34
3.5.2 Nachbearbeitung der Datensätze	35
3.5.3 Resampling-Ausrichtung der Datensätze	35
3.5.4 Segmentierung	36
3.6 Zielregionen - “Regions of Interest“	37
3.6.1 Amygdala	38
3.7 Statistik	42
4 Ergebnisse	43
4.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Stichproben	43
4.2 Ergebnisse zur zentralen Fragestellung	44
4.2.1 Amygdala	44
4.2 Hippocampi	46
4.3 Weitere Ergebnisse	47
4.3.1 ADHS-Symptomatik	47
4.3.2 Depressive Symptomatik	48
4.3.3 Effekte von Stress in früher Kindheit	51
4.3.4 Einnahme von Stimulanzien	52
5 Diskussion der Ergebnisse	53
5.1 Verringertes Amygdalavolumen bei ADHS-Patienten	53

<i>5.2 Amygdala bei ADHS-Patienten und Gesunden</i>	53
<i>5.3 Amygdala bei ADHS und Depressiven</i>	54
<i>5.4 Amygdala bei Depressiven und Gesunden</i>	55
<i>5.5 Amygdala und ADHS-Symptomatik</i>	55
<i>5.6 Amygdala und depressive Symptomatik</i>	56
<i>5.7 Hippocampus und ADHS-Symptomatik</i>	57
<i>5.8 Hippocampus und depressive Symptomatik</i>	57
<i>5.9 Limitationen</i>	58
6 Zusammenfassung	59
7 Literatur	61
8 Danksagung	72

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der ADHS im Erwachsenenalter

Lange Zeit galt die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung als klassische psychiatrische Erkrankung des Kinder- und Jugendalters. Als einer der Ersten wies Paul H. Wender Anfang der 1980er Jahre in den USA darauf hin, dass die Störung durchaus bis ins Erwachsenenalter fortbestehen und so weiterhin Ursache verschiedenster psychosozialer Beeinträchtigungen sein kann (Wender et al., 2001). Mit der Anerkennung des Vorhandenseins von Symptomen über die Kindes- und Jugendzeit hinaus ergibt sich ein Therapieanspruch. Jedoch erschienen erst 2003 mit Unterstützung der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Leitlinien für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter. Bei Behandlungsbedarf empfahlen die Experten aufgrund der Datenlage als pharmakologische Therapie der ersten Wahl Methylphenidat, ein zentral wirksames Stimulanz, welches durch Blockade des präsynaptischen Dopamintransporters (DAT) die Verfügbarkeit von Dopamin und Noradrenalin erhöht (Volkow et al., 2004). Alle anderen Substanzen wurden aufgrund fehlender klinischer Wirksamkeit bzw. ungenügender Datenlage, oder des Nebenwirkungsprofils als Therapie der zweiten Wahl angesehen. Bezüglich der Anwendung von Psychotherapie fehlte es an Studien, um Empfehlungen mit hohem Evidenzgrad herausgeben zu können. Die Autoren schlagen jedoch, wenn möglich, die Kombination von pharmakologischer und psychotherapeutischer Therapie vor, da einige Symptome eher dem einen oder anderen Behandlungsansatz zugänglich sind. In den 2009 erschienenen Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) wird ebenfalls Methylphenidat als Mittel erster Wahl bei Erwachsenen empfohlen. Als Therapie der zweiten Wahl kommen Atomoxetin und Dexamfetamin, deren Wirksamkeit ebenfalls als erwiesen angesehen wird, in Frage (Taylor, 2009).

1.2 Diagnostische Kriterien der ADHS

Gemäß des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen (Saß et al., 2003) ist das Hauptmerkmal der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität und Impulsivität, welches häufiger und schwerwiegender ist als bei Personen auf vergleichbarer Entwicklungsstufe. Je nach Ausprägung dieser Merkmale werden drei Subtypen unterschieden (Tabelle 1):

Der vorwiegend unaufmerksame Typus, mit mindestens sechs von neun Symptomen der Unaufmerksamkeit, jedoch mit weniger Symptomen der Hyperaktivität/Impulsivität, der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typus, mit mindestens sechs von neun Symptomen der Hyperaktivität/Impulsivität, jedoch mit weniger Unaufmerksamkeitssymptomen sowie der Mischtypus, der sowohl mindestens sechs Symptome der Unaufmerksamkeit als auch der Impulsivität und Hyperaktivität aufweist, wobei die Symptome in allen drei Fällen seit sechs Monaten bestanden haben müssen (Kriterium A).

Tabelle 1: Symptome der ADHS, getrennt nach Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität

<p><u>Unaufmerksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten, b) hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten, c) scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen, d) führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder Verständnisschwierigkeiten), e) hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben oder Aktivitäten zu organisieren, f) vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die längerdauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben), g) verliert häufig Gegenstände, die für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden (z.B. Spielsachen, Hausaufgaben, Stifte, Bücher oder Werkzeug), h) lässt sich oft leicht durch äußere Reize ablenken, i) ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.
<p><u>Hyperaktivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) zappelt häufig mit Händen oder Füßen, oder rutscht auf dem Stuhl herum, b) steht in der Klasse oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf, c) läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei jugendlichen Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben), d) hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen, e) ist häufig auf Achse oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“, f) redet häufig übermäßig viel. <p><u>Impulsivität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist, b) kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist, c) unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele anderer hinein).

Für die Diagnose müssen zusätzlich folgende Kriterien erfüllt sein: Einige Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren auf (Kriterium B). Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z.B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz und zu Hause), (Kriterium C). Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch

bedeutsame Beeinträchtigungen in sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereichen vorhanden sein (Kriterium D). Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z.B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung), (Kriterium E).

Personen, die nicht mehr alle Kriterien für einen der Subtypen erfüllen, jedoch weiterhin unter klinisch bedeutsamen Symptomen leiden, erhalten die Diagnose „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, teilremittiert“. Falls zusätzlich unklar ist, ob die Kriterien der Störung in der Vergangenheit jemals erfüllt waren (z. B. Beginn der Störung nach dem siebten Lebensjahr), soll eine nicht näher bezeichnete Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung diagnostiziert werden. Dies ist vor allem für Erwachsene von Bedeutung, die als Kind die Diagnose erhalten haben und in späteren Jahren zwar nicht mehr alle Kriterien erfüllen, aber dennoch an verbliebenen Symptomen leiden.

Da die DSM-IV-Kriterien anhand der Störungsmuster von Kindern im Schulalter entwickelt wurden, werden Probleme von Erwachsenen mit ADHS darin nur ungenügend erfasst. Erwachsene sind motorisch weniger aktiv, leiden jedoch weiterhin an Störungen der Aufmerksamkeit, Organisation und Impulsivität, haben Schwierigkeiten im Job, in zwischenmenschlichen Beziehungen und mit ihrem Selbstwertgefühl. Zudem können sich manche nur schlecht an Symptome vor dem siebten Lebensjahr erinnern. Die steigende Rate an Komorbidität bei Erwachsenen erschwert die Diagnose zusätzlich (Hechtman, 2000).

Die Unterscheidung in Subtypen wird nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen nicht getroffen (Dilling et al., 2006). In Kapitel F9 (Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend) wurde die Störung des Sozialverhaltens als Hauptbasis für die Unterscheidung zwischen „einfacher Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0) und „hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) gewählt (Tabelle 2). Die Merkmale im Kapitel F90 (hyperkinetische Störungen) stimmen im Wesentlichen mit denen der DSM IV überein. Die Kardinalsymptome „beeinträchtigte Aufmerksamkeit“ und „Überaktivität“ müssen für die Diagnose jedoch beide vorhanden sein und sollten in mehr als einer Situation vorkommen.

Das kann vor allem bei Patienten, die nicht in jeder Kategorie Symptome zeigen, wie z.B. dem vorwiegend unaufmerksamen Typus, zur Unterdiagnostizierung führen. Für Erwachsene gelten hier dieselben Kriterien.

Tabelle 2: DSM-IV-Subtypen und korrelierende Diagnosen nach ICD-10

SUBTYPUS NACH DSM-IV	STÖRUNG NACH ICD-10
ADHS, Mischtypus (314.01)	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0)
ADHS, vorwiegend Unaufmerksamer Typus (314.00)	Sonstige andere Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F98.8)
ADHS, vorwiegend Hyperaktiv-Impulsiver Typus (314.01)	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1)

1.3 Prävalenz und Persistenz

Die ADHS ist die häufigste psychiatrische Erkrankung im Kindesalter. Die Angaben zu Häufigkeit und Persistenz von ADHS variieren jedoch aufgrund unterschiedlicher methodischer und diagnostischer Methoden von epidemiologischen Studien zum Teil erheblich. In einem internationalen Vergleich von 102 Studien zur Häufigkeit von ADHS bei unter 18-Jährigen ergab sich eine weltweite gepoolte Prävalenz von 5,29 %. Dieses Ergebnis unterlag jedoch großer Variabilität, abhängig von diagnostischen Kriterien (unter Verwendung der DSM-IV-Kriterien ergaben sich höhere Werte als unter ICD-10 oder DSM-III), Informationsquelle, Beeinträchtigung als Voraussetzung für die Diagnose und geographischer Herkunft, wobei hier keine signifikanten Unterschiede der Prävalenz zwischen Europa und Nord-Amerika gefunden werden konnten (Polanczyk et al., 2007). Dabei ist die Störung bei Jungen mindestens zwei- bis dreimal so häufig wie bei Mädchen (Wender et al., 2001). Allerdings haben Mädchen häufiger den unaufmerksamen Typus und zeigen weniger psychiatrische kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen, sind also klinisch weniger auffällig (Biederman et al., 2002). In Untersuchungen mit Erwachsenen, die aus eigener Initiative ärztlichen Rat suchen, ist der Geschlechterunterschied weniger ausgeprägt (Biederman et al., 2004). Ungefähr 50 % der Kinder mit ADHS erfüllen im Erwachsenenalter noch die nach DSM-IV zur Diagnose notwendigen Kriterien. Die Persistenz der Symptomatik ist abhängig von der Schwere der Symptomatik, vom Vorliegen einer depressiven Störung oder hoher Komorbidität im Kindes -oder Jugendalter, vom Vorliegen väterlicher Angststörung oder elterlicher antisozialer Persönlichkeitsstörung. Am höchsten ist sie beim Mischtypus und am niedrigsten beim vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typus (Lara et al., 2009).

Wie häufig aber ist AHDS bei Erwachsenen? In einer Metaanalyse ergab sich eine gepoolte Prävalenz von 2,5 % unter Anwendung der DSM-IV-Kriterien. Aufgrund der fraglichen Validität dieser Kriterien bei der Diagnose von Erwachsenen ist ADHS bei Erwachsenen möglicherweise aber häufiger. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter abnimmt (Simon et al., 2009).

1.4 Symptomatik und Komorbidität im Erwachsenenalter

Das klinische Bild von ADHS im Erwachsenenalter stellt sich oft komplexer als das im Kindesalter dar. Erwachsene haben mit ihrer Störung zu leben gelernt und Strategien entwickelt, ihren Alltag zu meistern, über die Kinder noch nicht verfügen (Doyle, 2006). Zudem lässt sich mit zunehmendem Alter eine Abschwächung der Symptomatik beobachten, wobei die Hyperaktivität und die Impulsivität stärker und früher zurückgehen als die Unaufmerksamkeit (Biederman et al., 2000). ADHS im Erwachsenenalter zeigt sich gewöhnlich in einer eigensinnigen Grundhaltung, wiederholten Konflikten mit Autoritäten, Schwierigkeiten in der Ehe und in Freundschaften, häufigem Berufswechsel, einer niedrigen Frustrationsschwelle und oftmals schlechter akademischer Leistungen trotz ausreichender oder sogar überdurchschnittlicher intellektueller Fähigkeiten.

Erwachsene Patienten sind häufig zerstreut, kommen zu spät zu Terminen und fühlen sich mit Alltagstätigkeiten überfordert. Bei der Arbeit neigen sie zu Flüchtigkeitsfehlern und übersehen Details, andererseits bleiben sie im Sinne einer Hyperfokussierung an unwichtigen Details hängen, statt sich vordringlicher Aufgaben zuzuwenden (Elliott, 2002). Auch lebt ein prozentual höherer Anteil geschieden oder getrennt vom Partner und hat einen niedrigeren sozioökonomischen Status. In der Schulzeit finden sich mehr wiederholte Klassen, Nachhilfe, Sonderunterricht und Lernschwächen. Auch in kognitiven Tests schneiden die erwachsenen Patienten schlechter ab als gesunde Probanden (Biederman et al., 1993). Beim Autofahren überschreiten sie häufiger die zulässige Geschwindigkeit, und die Fahrerlaubnis wird ihnen häufiger entzogen. Die Patienten berichten gehäuft über Berufswechsel. Sie kündigen aus einem Impuls heraus, und werden häufiger entlassen (Murphy and Barkley, 1996).

Darüberhinaus wird ADHS nicht nur bei Kindern, sondern auch im Erwachsenenalter von anderen psychiatrischen Störungen begleitet. Erwachsene mit ADHS in klinischer Behandlung leiden zu 31% an einer depressiven Störung, zu 12 % an dissozialer Persönlichkeitsstörung. Bei 20 % liegt eine Alkoholabhängigkeit und bei 15 % eine Drogenabhängigkeit vor.

Auch Erwachsene mit AHDS, die sich nicht in klinischer Behandlung befinden, leiden häufiger als Erwachsene ohne ADHS an zusätzlichen psychiatrischen Störungen. In 17 % der Fälle kann eine depressive Störung und in 18 % eine dissoziale Persönlichkeitsstörung diagnostiziert werden. Insgesamt findet man bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu Gesunden erhöhte Raten an Verhaltensstörung, Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten, Substanzmissbrauch, Angststörungen, Enuresis, Stottern sowie Sprech- und Sprachstörungen (Biederman et al., 1993).

Junge Patientinnen mit ADHS hatten in einer 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung ein 2,5-mal höheres Risiko, zusätzlich an einer Depression zu erkranken als Gesunde. Die Patientinnen mit ADHS erkrankten zudem früher und schwerer als die Probandinnen (Biederman et al., 2008). In der neuesten 11-Jahres-Verlaufsuntersuchung wurde ein 6,8-fach erhöhtes Risiko für affektive Erkrankungen bei den ADHS-Patienten gefunden (Biederman et al., 2010).

1.5 ADHS begünstigende Umweltfaktoren

Die Vorstellung, dass bestimmte Lebensmittel die Entwicklung einer ADHS verursachen, hat sich mittlerweile als falsch herausgestellt (Faraone and Biederman, 1998). Bleiexposition bei Kindern führt zwar zu ADHS-ähnlichen Symptomen wie Ablenkbarkeit, Hyperaktivität, Rastlosigkeit und schlechter kognitiver Leistung (Needleman, 1982), jedoch spielt die Kontamination mit Blei in der Mehrzahl der Fälle wohl eher keine Rolle (Faraone and Biederman, 1998). Komplikationen in der Schwangerschaft oder unter der Geburt erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an ADHS zu erkranken. Dazu zählen Toxämie, Eklampsie, schlechter Gesundheitszustand der Mutter, Alter der Mutter, Übertragung, protrahierter Geburtsverlauf, fetaler Disstress und präpartale Blutungen. Diese Faktoren führen zu Hypoxie beim Fetus und sind eher chronischer (Toxämie, Rauchen, Blutungen) als akuter Natur (Entbindungskomplikationen) (Milberger et al., 1997b; Sprich-Buckminster et al., 1993). Die zerebrale Ischämie im Neugeborenenalter führt zu einer persistierenden Störung der dopaminergen Übertragung im Striatum, einer Kernstruktur in der Entstehung der ADHS sowie zu Aufmerksamkeitsstörungen (Lou et al., 2004).

Weitere Risikofaktoren sind Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft sowie ein niedriges Geburtsgewicht (Mick et al., 2002a; Mick et al., 2002b).

Kinder, die aus Familien mit häufigen Konflikten und niedrigem sozioökonomischen Status kommen und deren Mütter psychiatrische Erkrankungen haben, haben ein erhöhtes Risiko für ADHS. Je mehr dieser Widrigkeiten in Umgebung und Familie auftreten, desto größer

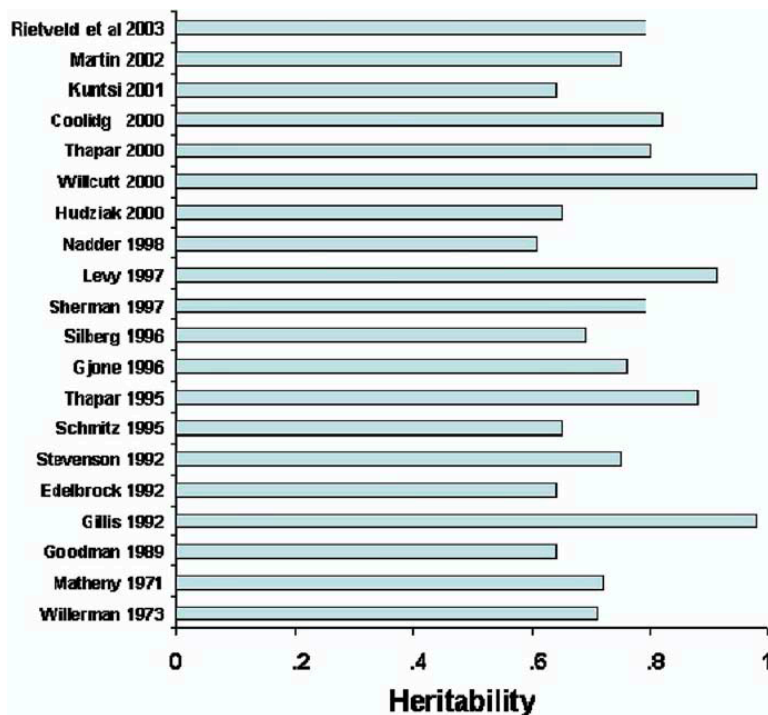
ist auch das Risiko bei Kindern mit, aber auch ohne ADHS, an Verhaltens-, Angst- und depressiver Störung zu erkranken. Die genannten psychosozialen Risikofaktoren sind jedoch keineswegs spezifisch für die ADHS, sondern führen generell zu einer Beeinträchtigung der seelischen und sozialen Entwicklung von Kindern (Biederman et al., 1995).

1.6 Heritabilität und Genetik

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ADHS familiär gehäuft auftritt. Eltern von Kindern mit ADHS haben demnach ein zwei- bis achtfach erhöhtes Risiko, selbst an ADHS zu erkranken. Ähnliches gilt für die Geschwister dieser Kinder (Faraone et al., 2005). Um den Einfluss von Umweltfaktoren von genetischer Determinierung zu unterscheiden, bieten sich Adoptions- und Zwillingsstudien an. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko an ADHS zu leiden, für die biologischen Eltern von Kindern mit ADHS höher war als für Adoptiveltern von Kindern mit ADHS (Sprich et al., 2000). Faraone und Kollegen werteten im Jahre 2005 die Ergebnisse von 20 Zwillingsstudien aus Australien, Skandinavien, USA und europäischer Union aus und schätzen die Heritabilität auf 76 %. Dass die Vererblichkeit nicht bei 100% liegt, weist auf den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Ausbildung der Störung hin (Faraone et al., 2005). (s. Abbildung 1)

In einer prospektiven Studie von Biederman und Kollegen 1996 zeigte sich, dass ADHS in Familien von erkrankten Jungen mit persistierendem ADHS häufiger ist, als in Familien von gesunden Kontrollen und früh Remittierten. Daraus lässt sich schließen, dass der genetische Einfluss v.a. bei persistierendem ADHS eine Rolle spielt (Biederman et al., 1996).

Abbildung 1: Heritabilität der ADHS in 20 Zwillingsstudien n. Faraone et al., 2005



Vor allem zwei Kandidatengene, die in Zusammenhang mit dem Dopaminstoffwechsel stehen, wurden untersucht.

Der Dopamin-D4-Rezeptor (DRD4) findet sich in frontal-subkortikalen Netzwerken, die sowohl nach bildgebenden als auch neuropsychologischen Studien in der Pathophysiologie von ADHS eine maßgebliche Rolle spielen (Faraone and Biederman, 1998). Dopamin, aber auch Noradrenalin, wirkt an diesem Rezeptor agonistisch (Lanau et al., 1997). Die Mehrzahl der Studien zeigte eine Assoziation des 7-Repeat-Allels des DRD4 zur ADHS. Diese Variante zeigte in In-vitro-Versuchen eine abgeschwächte Antwort auf dopaminerge Stimulation (Asghari et al., 1995). Außerdem wurde eine Assoziation zwischen dem 7-Repeat-Polymorphismus des DRD4 und dem „novelty seeking“ (Neugierverhalten) bei Menschen gefunden. Personen mit dieser Eigenschaft werden als impulsiv, erkundungsfreudig, wankelmütig, reizbar, hitzig und extravagant beschrieben (Cloninger et al., 1993; Ebstein et al., 1996). Lahoste et al. 1996 fanden höhere Raten des 7-R-Allels bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu Gesunden (LaHoste et al., 1996).

Der zweite Kandidat ist das Dopamintransporter-Gen (DAT, SLC6A3). Der Dopamintransporter (DAT) ist hauptsächlich für das Ende der neuronalen Übertragung durch Wiederaufnahme von Dopamin in die Zelle zuständig. Interessanterweise verursachte seine Ausschaltung im Mausmodell (knock-out) körperliche Überaktivität und

erhöhte Konzentrationen an extrazellulärem Dopamin. Sekundär kam es zu einer Verminderung der D1- und D2-Rezeptoren sowie zu einer geringeren Ausschüttung von Dopamin (Giros et al., 1996). Ähnlich wie bei ADHS-Patienten haben Stimulanzien wie Methylphenidat auf diese Knock-out-Mäuse paradoxerweise eine beruhigende Wirkung. Bei funktionslosem DAT liegt der entscheidende Mechanismus in der Hemmung des 5-HT-Transporters. Bei Wildtypmäusen dagegen führte die Gabe von Stimulanzien zur erwarteten Hyperaktivität, bei erhöhten extrazellulären Konzentrationen von Dopamin (Gainetdinov et al., 1999). Krause und Kollegen untersuchten erwachsene Patienten in der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit dem DAT-spezifischen Liganden TRODAT-1 vor und vier Wochen nach der Behandlung mit Methylphenidat. Initial war die Bindung des Liganden an den DAT im Striatum im Vergleich zu Gesunden erhöht. Nach der Behandlung zeigte sich eine verminderte Bindung von TRODAT-1 im Sinne einer Verminderung der Transporterdichte (Krause et al., 2000). Ein Erklärungsmodell könnte lauten, dass die dopaminerge Übertragung entweder durch einen subsensitiven Dopaminrezeptor oder auch durch einen übermäßig effizienten Dopamintransporter gestört wird, mit der Folge eines funktionellen Mangels an dem Transmitter (Swanson et al., 2000). Hierfür spräche auch die gute Wirksamkeit von Dopaminagonisten in der Behandlung der ADHS (Comings, 2001).

Eine Reihe weiterer Gene des Katecholaminstoffwechsels wurde untersucht. Faraone und Kollegen berechneten die Odds-Ratios für Genvarianten, die in mindestens drei Familien- bzw. Fall-Kontroll-Studien untersucht wurden und kamen zu folgenden Schlüssen: Kaum eine Rolle dürften die Dopaminrezeptoren D2 und D3, die Tyrosinhydroxylase, die Catechol-O-Methyltransferase und die Monoaminoxidase A spielen. Bisher negativ fallen die Ergebnisse für den Norepinephrin-Transporter SLC6A2 und die Norepinephrintransporter 2A, 2C und 1C aus.

Eine Assoziation mit ADHS kann für die Polymorphismen der Dopaminrezeptoren D4 und D5, des DAT sowie der Dopamin-Beta-Hydroxylase angenommen werden. Das Gleiche gilt für das Serotoninrezeptorgen HTR1B und das Serotonintransportergen (SLC6A4). Auch das SNAP25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa), welches als neuronenspezifisches Protein am Transport und der Ausschüttung von Vesikeln in der Synapse beteiligt ist, zeigt eine Assoziation (Faraone et al., 2005).

Trotz der in Familienstudien gezeigten, ausgeprägten erblichen Komponente der ADHS, finden sich in molekulargenetischen Studien insgesamt eher geringe Effekte der einzelnen Gene. Man geht heute von einem polygenetischen Modell aus, wobei mehrere Gene mit

schwachen Effekten in ihrer Summe zur phänotypischen Ausprägung der ADHS führen (Comings et al., 1996). Die hohe Rate an Komorbidität könnte so durch die simultane Präsenz von für die jeweilige Erkrankung spezifischen Genen und von solchen, die der ADHS und der jeweiligen Begleiterkrankung gemeinsam sind, erklärt werden. Die Häufigkeit, mit der die genannten genetischen Varianten in der Bevölkerung auftreten, erklärt auch die hohe Prävalenz von ADHS, bei der eine kritische Zahl an vererbten Genen mit größerer Wahrscheinlichkeit überschritten wird (Comings, 2001).

1.7 Neurotransmitter

Neben den genetischen Untersuchungen weisen auch einige weitere Studien auf die Rolle der Transmitter bei der ADHS hin, wobei dies noch nicht abschließend geklärt ist. Vermutet wird jedoch ein Ungleichgewicht im dopaminergen und noradrenergen System des Gehirns (Pliszka, 2005).

In der Behandlung der ADHS eingesetzte Stimulanzien wie Methylphenidat erhöhen die Konzentration von Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) durch Transporterblockade sowohl im präfrontalen Kortex als auch in DAT-reichen Regionen wie Striatum und Nucleus accumbens (Bymaster et al., 2002). Atomoxetin, das ebenfalls in der Therapie eingesetzt wird, ist ein potenter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der über die selektive Hemmung des Noradrenalin-Transporters (NET), die Konzentration von NA, aber auch von DA im präfrontalen Kortex erhöht (Bymaster et al., 2002). Läsionen im präfrontalen Kortex führen zu ADHS-ähnlichen Symptomen wie Vergesslichkeit, Ablenkbarkeit, Impulsivität und schlechtem Organisationsverhalten (Arnsten and Li, 2005). Die Funktion des präfrontalen Kortex wird maßgeblich von Dopamin beeinflusst, v.a. über die dort vorherrschenden D1-Rezeptoren (Arnsten und Li, 2005).

Infusion von D1-Antagonisten in den präfrontalen Kortex von Ratten führte zu einer dosisabhängigen Verschlechterung der Leistung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Durch die Gabe eines D1-Agonisten konnte die ursprüngliche Leistung wiederhergestellt werden. In diesem Experiment zeigt sich eine Dosis-Wirkungs-Kurve in Form eines auf den Kopf gestellten U. Eine zu starke Hemmung sowie eine übermäßige Gabe von Dopaminagonisten führen zu einer Beeinträchtigung der Funktionen im präfrontalen Cortex (PFC) und schlechter kognitiver Leistung (Zahrt et al., 1997). Die Rolle der Dopamin-D2-Rezeptorfamilie (D2, D3, D4) ist noch unklar. Der D4-Rezeptor ist aufgrund der bestehenden Assoziation zur ADHS von besonderem Interesse. Möglicherweise trägt dessen Stimulation zu der durch Stressinduzierten Störung des präfrontalen Kortex bei

(Arnsten et al., 2000). Wang et al. (2002) zeigten, dass die Aktivierung von D4 zu einer Hemmung der GABA-ergen Übertragung im präfrontalen Kortex führt, was Hinweis für eine maßgebliche Beteiligung in der Modulierung der präfrontalen Funktion ist. Die herabgesetzte Funktion des Rezeptors, verursacht z.B. durch den 7-repeat-Polymorphismus, bedingt folglich eine exzessive GABA-erge Übertragung und damit eine Unterdrückung der Aktivität der Pyramidenzellen des präfrontalen Cortex (Wang et al., 2002). Dopamin spielt zudem bei der Entstehung der motorischen Überaktivität eine entscheidende Rolle. Dabei sind die parallel organisierten Schaltkreise beteiligt, die vom präfrontalen Kortex über das Striatum zum Thalamus und von dort zurück zum Kortex führen. Innerhalb dieses Regelkreises existieren zwei Übertragungswege, ein direkter und ein indirekter. Die Efferenzen von Cortex, Thalamus und Nucleus subthalamicus sind exzitatorisch, wohingegen die Efferenzen von Nucleus caudatus und medialem/lateralem Globus pallidus (inneres Segment) inhibitorisch sind. Der direkte Weg führt über die Hemmung des inhibitorischen medialen Globus pallidus durch den aktivierten Nucleus caudatus zu einer Enthemmung des Thalamus und damit zu einer Erregung des Kortex. Der indirekte Weg führt zur Hemmung des lateralen Globus pallidus und des Nucleus subthalamicus, der sonst den medialen Globus pallidus aktiviert. Dies führt zur verminderten Hemmung des exzitatorischen Thalamus. Dopaminmangel im direkten Weg verursacht somit motorische Hemmung, wie man sie bei Parkinsonpatienten beobachtet, wohingegen ein Dopaminmangel im indirekten Weg die motorische Aktivierung fördert. Die Hyperaktivität bei ADHS könnte ihre Ursache also entweder in der zu starken Aktivierung des medialen oder in der mangelnden Hemmung des lateralen Globus pallidus haben. Man bezeichnet dies auch als „reversen Parkinsonismus“ (Castellanos, 1997).

Noradrenalin wirkt an α -1 und -2 sowie an β -1, -2, und -3-Rezeptoren. Die Funktion des präfrontalen Cortex wird durch α -2-Rezeptorstimulation verbessert, durch Aktivierung der α -1- und β -1-Rezeptoren verschlechtert (Arnsten and Li, 2005). Niedrige bis mäßige Noradrenalinspiegel führen über α -1-Rezeptoren zu einer Verbesserung, wohingegen hohe, durch Stressinduzierte Spiegel über α -2-Rezeptoren zu einer Beeinträchtigung der PFC-Funktion führen (Arnsten und Li, 2005).

Der α -2-Adrenozeptoragonist Guanafacine verbesserte sowohl die Symptomatik als auch die kognitive Leistung bei Erwachsenen mit ADHS (Taylor and Russo, 2001). Die Infusion des α -2-Adrenozeptorantagonisten Yohimbin in den dorsolateralen präfrontalen Kortex von Affen führte zu einem dramatischen Anstieg der motorischen Aktivität (Ma et al., 2005). In einem ähnlichen Versuchsaufbau haben Affen nach Yohimbin-Infusion eine geringere

Impulskontrolle in einer Go/No-Go-Aufgabe (Ma et al., 2005). Weiterhin führte die Blockade der α -2-Rezeptoren bei Affen zu Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses (Li et al., 1999). Die Blockade von α -2-Adrenozeptoren bedingt folglich Symptome, wie sie bei der ADHS auftreten, wohingegen die Stimulation dieser Rezeptoren die kognitive Leistung und Symptomatik der ADHS verbessern.

Auch das katecholaminerge System spielt in der Entstehung der ADHS eine Rolle.

Nikotin beeinflusst das cholinerge System, welches für Erregung und Aufmerksamkeit zuständig ist (Pliszka, 2005). Rauchen in der Schwangerschaft bedingt ein erhöhtes Risiko für das Kind, an ADHS zu erkranken (Mick et al., 2002b). Patienten mit ADHS neigen selbst eher dazu, früh mit dem Rauchen zu beginnen und nikotinabhängig zu werden (Milberger et al., 1997a). Bei Erwachsenen mit ADHS führte die Gabe eines Nikotinanalogs zu einer Besserung der Symptomatik (Wilens et al., 1999). Es konnte zudem gezeigt werden, dass Nikotin die Konzentration von Dopamin im ventralen Striatum erhöht (Brody et al., 2004). Es ist also anzunehmen, dass Cholinagonisten, falls sie bei der ADHS wirksam sind, ihren therapeutischen Effekt über das catecholaminerge System ausüben (Pliszka, 2005).

Wie bereits erwähnt, geben genetische Studien Hinweise auf die Beteiligung des serotonergen Systems, v.a. über die Assoziation des HTR1B-Gens. In den DAT-Knock-out-Mäusen konnten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer die Hyperaktivität reduzieren (Gainetdinov et al., 1999).

1.8 Frontosubkortikale Regelkreise und ADHS

Die Neurobiologie von ADHS ist noch nicht eindeutig geklärt. In neurobiologischen, bildgebenden und neuropsychologischen Studien finden sich Hinweise auf eine Störung der frontosubkortikalen Regelkreise. Es handelt sich hierbei um fünf parallel organisierte Schleifen, wovon zwei für die Steuerung von Augenbewegung und Motorik, die übrigen drei an der Steuerung von Verhalten und Kognition beteiligt sind. Letztere entspringen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem lateralen orbitalen Kortex und dem anterioren Gyrus cinguli. Von dort werden die Informationen über das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen), den Globus pallidus, die Substantia nigra und Anteile des Thalamus, schließlich zurück zum Kortex geleitet (Alexander et al., 1986; Masterman and Cummings, 1997; Mega and Cummings, 1994). Diese geschlossenen Schaltkreise stehen über offene

Schleifen mit anderen Regionen des Gehirns in Verbindung. So erhält der orbitofrontale Kortex Afferenzen aus den Amygdala und hat efferente Verbindungen zum Hippocampus, der anteriore Gyrus cinguli steht über Afferenzen mit Amygdala und Hippocampus in Verbindung (Mega and Cummings, 1994; Tekin and Cummings, 2002). Störungen im dorsolateralen präfrontalen Regelkreis sind mit beeinträchtigten exekutiven Funktionen vergesellschaftet (Mega und Cummings, 1994), wie sie auch bei der AHDS zu finden sind (Boonstra et al., 2005; Seidman et al., 1998). Pathologien im lateralen orbitalen präfrontalen Kortex führen zu Enthemmung des Verhaltens, welche sich in Reizbarkeit, Taktlosigkeit, Distanzlosigkeit und Impulsivität widerspiegeln. Eine Schädigung des vorderen Gyrus cinguli führt zu Apathie (Mega und Cummings, 1994).

1.8.1 Funktionelle MRT

Bei der Testung der motorischen Reaktion (Unterdrückung der motorischen Reaktion in einem sogenannten „Stopp task“ mit funktioneller Kernspintomographie) fand sich bei Jugendlichen mit ADHS eine geringere Aktivierung des rechten inferioren präfrontalen Kortex und des linken Nucleus caudatus im Vergleich zu Normalpersonen. Dies könnte der Grund für die schlechte inhibitorische Kontrolle bei ADHS sein (Rubia et al., 1999).

Die hinteren Anteile des vorderen Gyrus cinguli spielen eine wichtige Rolle in der kognitiven Verarbeitung und stehen zudem in enger Verbindung mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (Bush et al., 2000). Sie sind an der Auswahl von Reizen sowie von korrekten Reaktionen auf diese maßgeblich beteiligt. So könnte eine Fehlfunktion dieser Struktur zu den Symptomen „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“ der ADHS beitragen. Mittels eines speziellen Tests zur Überprüfung der Aktivität des vorderen Gyrus cinguli in der funktionellen Kernspintomographie („Counting-Stroop“ : Die Patienten müssen die korrekte Anzahl von eingeblendeten Wörtern angeben, wobei abwechselnd Wortgruppen aus neutralen Begriffen wie Tiernamen, und interferente Gruppen aus geschriebenen Zahlen, gezeigt werden) fanden Bush und Kollegen eine verringerte Aktivierung dieses Areals bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu Gesunden (Bush et al., 1998; Bush et al., 1999).

Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung frontostriataler Regelkreise lieferten Valdya und Kollegen. In der fMRI führten zehn Jungen mit ADHS und sechs gematchte gesunde Jungen zwei verschiedene Aufmerksamkeitstests (Go/No-Go) jeweils vor und nach der

Einnahme von Methylphenidat aus. Vor der Einnahme zeigten die Kinder mit ADHS vermehrte frontale und verminderte striatale Aktivierung und schnitten bei den Aufgaben schlechter ab. Nach der Einnahme stieg die Aktivierung im Frontalhirn in beiden Gruppen. In der ADHS-Gruppe jedoch stieg die Aktivierung auch im Striatum wohingegen sie dort bei den Kontrollen sank. Die Leistung verbesserte sich in beiden Gruppen. Methylphenidat beeinflusst also die striatale Aktivität von Patienten mit ADHS, möglicherweise im Sinne einer Normalisierung, anders als von Gesunden (Vaidya et al., 1998). Bei neun Erwachsenen mit ADHS hingegen zeigte sich in Ruhe eine erhöhte zerebrale Durchblutung in der Kernspintomographie im linken Nucleus caudatus sowie in parietalen und frontalen Regionen, die sich unter Medikation normalisierte (O'Gorman et al., 2008).

1.8.2 PET

1990 wurde der zerebrale Glukoseumsatz von 25 erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem ADHS nach der Gabe von (F-18)Fluorodesoxyglucose in der Positronen-Emissionstomographie (PET) evaluiert. Es zeigte sich, dass der Glukosemetabolismus global um 8,1% geringer war als in der Vergleichsgruppe. Die größten regionalen Unterschiede waren in präfrontalem und prämotorischem Kortex zu sehen, die schon früher als relevant für die Erkrankung eingestuft worden waren (Zametkin et al., 1990). Zudem ist im präfrontalen Kortex die Aktivität der Dopa-Decarboxylase, welche präsynaptisch DOPA in Dopamin umwandelt, bei Erwachsenen mit ADHS vermindert. Dies wiederum wurde als sekundärer Effekt des primären subkortikalen Dopaminmangels gedeutet (Ernst et al., 1998). Volkow und Kollegen untersuchten 19 erwachsene Patienten mit ADHS und 24 gesunde Kontrollen im PET-Scan mittels markiertem Racloprid, welches kompetitiv mit endogenem Dopamin an den D2/3Rezeptoren wirkte. Der Unterschied an gebundenem Racloprid nach der Infusion von Placebo und Methylphenidat (Blockade des DAT) war der Marker für die körpereigene Dopaminausschüttung. Diese war nach Gabe von Methylphenidat bei ADHS-Patienten in den Nuclei caudati sowie Hippocampi und Amygdala geringer (Volkow et al., 2007). Der DAT-spezifische Ligand C11-Altropan zeigte bei 21 unbehandelten Erwachsenen mit ADHS eine signifikant erhöhte Bindung im rechten Nucleus caudatus im Vergleich zu 26 Kontrollen (Spencer et al., 2007).

1.8.3 SPECT

In einer Studie an 19 Kindern mit ADHS zeigte sich nach Inhalation von Xenon-133 in der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) eine verminderte Durchblutung des Striatums im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche sich nach der Gabe von Methylphenidat normalisierte (Lou et al., 1989). Wie bereits erwähnt, wurden im Striatum von Patienten mit ADHS erhöhte Konzentrationen des Dopamintransporters nachgewiesen (Krause et al., 2000). Der folglich gesteigerte Rücktransport von Dopamin am synaptischen Spalt im subkortikal gelegenen Striatum führt zu geringeren Konzentrationen von freiem Dopamin, was u.a. wiederum die von Ernst et al. 1998 beschriebene verminderte präfrontale Dopa-Decarboxylase-Aktivität erklären könnte (Ernst et al., 1998).

1.8.4 fNIRS

Die funktionelle Near-Infrared-Spektroskopie (fNIRS) ermöglicht die nicht invasive Messung der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobins im Hirngewebe. Anstieg von oxygeniertem bzw. Abfall von desoxygeniertem Hb zeigen erhöhte Aktivität im entsprechendem Hirnareal an. 30 erwachsene Patienten mit ADHS zeigten während eines kognitiven Tests verminderte Anstiege von oxygeniertem Hb über dem lateralen präfrontalen Kortex gemäß einer verminderten Aktivierung dieses Areals im Vergleich zu 13 gesunden Probanden (Ehlis et al., 2008).

1.8.5 Strukturelle MRT

Die meisten Untersuchungen mit struktureller Kernspintomographie wurden an Kindern und Jugendlichen mit ADHS durchgeführt.

In einer umfangreichen kernspintomographischen Studie an 57 Jungen mit ADHS und 55 Kontrollen fanden Castellanos et al. eine signifikante Größenabnahme von rechtem Frontalhirn, rechtem Nucleus caudatus, rechtem Globus pallidus und von posterioren inferioren Regionen des cerebellaren Vermis (Castellanos et al., 1996). Das Kleinhirn ist interessanterweise über cerebrocerebellare Schleifen mit dem Kortex verbunden und so nicht nur in an der Modulation der Motorik, sondern auch an der Modulierung höherer kognitiver Funktionen und der Affektregulation beteiligt (Schmahmann and Sherman, 1998).

In einer großen Verlaufsstudie fanden Castellanos und Kollegen ein generalisiert verringertes (Klein-)Hirnvolumen, v.a. in der weißen Substanz von unbehandelten Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Als einzige Region zeigte der Nucleus caudatus eine Normalisierung in der Adoleszenz. Die Entwicklungskurven der übrigen Regionen entwickelten sich auf einem niedrigeren Niveau beginnend, parallel zu denen von je gleichaltrigen Kontrollen. Kinder mit ADHS weisen also eine zwar hinterherhinkende, aber gesunde Hirnentwicklung auf (Castellanos et al., 2002). Das Corpus callosum zeigte sich in einer Studie an 18 Jungen mit ADHS in seinen vorderen Anteilen gegenüber Gesunden verkleinert, was als weiterer Hinweis für eine veränderte Entwicklung und Funktion im Bereich des Frontalhirns gedeutet werden kann (Giedd et al., 1994). In einer weiteren Studien an 19 männlichen Kindern und Jugendlichen mit ADHS zeigte sich eine verminderte Dicke in den vorderen und v.a. hinteren Anteilen des Corpus callosum (Luders et al., 2009). In einer Metaanalyse von kernspintomographischen Studien an Kindern und Jugendlichen mit ADHS, die ROIs zur Detektion von strukturellen Unterschieden verwendeten, ergaben sich die größten signifikanten Volumenminderungen im posterioren inferioren Kleinhirnwurm, im Splenium des Balkens, im Gesamthirnvolumen, im Volumen der rechten Hemisphäre, im rechten Nucleus caudatus sowie in Regionen des Frontalhirns (Valera et al., 2007). In einer weiteren Metaanalyse von insgesamt sieben VBM-basierten Studien an Kindern und Jugendlichen mit ADHS zeigte sich eine Verminderung der grauen Substanz im rechten Globus pallidus/Putamen (Ellison-Wright et al., 2008).

Zwei Studien an Erwachsenen mit ADHS fanden ebenfalls Volumenminderungen.

Hesslinger et al. untersuchten bei acht Erwachsenen mit ADHS mittels ROI Analyse den orbitofrontalen Kortex, welcher eine Volumenreduzierung auf der linken Seite aufwies (Hesslinger et al., 2002). In einer weiteren kernspintomographischen Studie an 24 Erwachsenen mit ADHS und 18 Kontrollen zeigten sich Volumenminderungen in der grauen Substanz, im präfrontalen Kortex und im vorderen Gyrus cinguli. Amygdala, Hippocampus, Thalamus, Kleinhirn, Hirnstamm und Ventrikel wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Seidman et al., 2006). Dasselben Studienteilnehmer wiesen in einer weiteren Analyse v. a. rechtshemisphärisch eine verminderte kortikale Dicke des inferioren parietalen Lappens, der dorsolateralen präfrontalen Kortexes und des vorderen Gyrus cinguli auf (Makris et al., 2007).

Die Bedeutung von Amygdala und Hippocampus in der Pathophysiologie der ADHS wurde bisher nur unzureichend untersucht, obgleich diese als Kernstrukturen des limbischen Systems maßgeblich an der Affektregulation beteiligt sind und zudem Verbindungen zu den bei der ADHS gestörten frontosubkortikalen Regelkreisen unterhalten.

Zudem lassen kernspintomographisch nachgewiesene Veränderungen von Amygdala und Hippocampus bei der Depression aufgrund der hohen Rate depressiver Komorbidität bei ADHS-Patienten eine Affektion dieser beiden Regionen vermuten.

1.9 Die Funktion des Hippocampus

Der Hippocampus ist wichtig für das episodische, deklarative Gedächtnis und für räumliches Lernen (Burgess et al., 2002; Fanselow, 2000). Dabei ist die Rolle des Hippocampus für das Gedächtnis auf neuere Gedächtnisinhalte begrenzt. Dementsprechend konnten Affen, denen man den Hippocampus entfernt hatte, weiter zurückliegend Erlerntes besser abrufen als kurz vor der Operation Erlerntes (Zola-Morgan and Squire, 1990).

Die bilaterale Entfernung des medialen Temporallappens, einschließlich der Hippocampusformation, beim Menschen führte zu einer persistierenden anterograden Amnesie, mit der Folge, dass gegenwärtige, neue Ereignisse nicht im Gedächtnis haften blieben. Weiter zurückliegende Ereignisse waren jedoch gut erinnerbar (Scoville and Milner, 1957). Der Hippocampus ist jedoch nicht nur für Lernen und Gedächtnis von Bedeutung, sondern auch für die Regulierung von Verhalten und Emotionen (Gray and McNaughton, 1983). Es bestehen weitreichende Verbindungen zwischen Hippocampus und präfrontalem cerebralem Kortex, vorderem Gyrus cinguli und Amygdala (Mega and Cummings, 1994; Rosene and Van Hoesen, 1977). So ist der Hippocampus zusammen mit den Amygdala in das Netzwerk der Affektregulation, einem limbisch-thalamo-kortikalen Regelkreis, eingebunden, der an der Entstehung von affektiven Störungen maßgeblich beteiligt ist (Drevets et al., 1992; Soares and Mann, 1997).

1.10 Die Funktion der Amygdala

Auch die Amygdala sind an Lernvorgängen beteiligt. Die Gedächtnisfunktion wird stark von emotionalen Stresssituationen beeinflusst. Im Tierversuch kann durch Stressexposition das assoziative Lernen durch Konditionierung verbessert werden. Bei vorheriger Infusion eines NMDA-Antagonisten in die Amygdala stellte sich dieser verstärkende Effekt nicht ein (Shors and Mathew, 1998). Elektrische Stimulation des limbischen Systems im Bereich der Amygdala verursacht starke Ängste und Erinnerungen an individuell bedeutsame Lebensereignisse (Gloor et al., 1982). Die bilaterale Entfernung der Amygdala bei Affen führte u.a. zu einem kompletten Verlust von aggressivem Verhalten oder Furcht bei den vormals aggressiven Tieren (Klüver and Bucy, 1997). Das später als Klüver-Bucy-Syndrom bezeichnete Störungsmuster kommt auch beim Menschen vor und umfasst weitere Symptome wie Hypermetamorphose (ständige Erkundung der Umgebung, Ablenkbarkeit), visuelle Agnosie (Unfähigkeit, zwischen Freunden und Fremden zu unterscheiden, Prosopagnosia), Veränderung des Essverhaltens (Dysphagie und Bulimie), Aphasie und Amnesie und Veränderung der sexuellen Aktivität (Lilly et al., 1983).

Die Amygdala haben ausgedehnte Efferenzen zu Hippocampus, Hypothalamus, Thalamus und frontalem Kortex (Amaral et al., 1992). Zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex bestehen enge Verbindungen. So werden bei der Verarbeitung negativer Affekte neben den Amygdala auch der dorsolaterale präfrontale Kortex, der orbitofrontale Kortex und der vordere Gyrus cinguli aktiviert. Die Funktionsschleifen zwischen den Mandelkernen und dem präfrontalen Kortex dienen somit der Affektregulierung. Dies ist bei der ADHS von elementarer Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die impulsive Komponente der Störung (Banks et al., 2007; Nigg and Casey, 2005). Als Teil der limbisch-präfrontalen Regelkreise werden die Amygdala zudem bei der Konditionierung von Angst bei Gesunden aktiviert. Dabei wird ein ursprünglich neutraler Reiz durch einen simultanen unangenehmen Stimulus zu einem Angst auslösenden Reiz. Bei Soziopathen jedoch gelang im Experiment keine Aktivierung dieser Regelkreise (Birbaumer et al., 2005). Das gehäufte Vorkommen von dissozialem Verhalten bei der ADHS könnte eine ähnliche Beeinträchtigung nach sich ziehen. Bilaterale Zerstörung der Amygdala beim Menschen behindert die Erkennung von Angst in Gesichtern (Adolphs et al., 2005). Depressive zeigten erhöhte Aktivierung der linken Amygdala bei der unbewussten Wahrnehmung von Gesichtern mit einem ängstlichen Gesichtsausdruck, in geringerem Maße auch mit fröhlichem und neutralen Ausdruck im Vergleich zu Gesunden. Dieser Unterschied verschwand unter antidepressiver Behandlung (Sheline et al., 2001).

1.11 Amygdala- und Hippocampusveränderungen bei der ADHS in der strukturellen MRT

Bei Kindern und Jugendlichen finden sich widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich von Veränderungen in Hippocampus und Amygdala.

Zwei Studien an Kindern mit ADHS ergaben keine signifikanten Volumenunterschiede der beiden Strukturen in der strukturellen Kernspintomographie im Vergleich zu Gesunden (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997). In einer umfangreichen Studie an 51 Kindern und Jugendlichen mit ADHS zeigte sich eine bilaterale Vergrößerung des Hippocampus im Vergleich zu Gesunden. Diese Volumenzunahme korrelierte negativ mit der Symptomstärke. Die Amygdala waren in der Volumenanalyse nicht signifikant verändert. Eine spezielle Oberflächenanalyse zeigte, dass der Hippocampus v.a. in seinen vorderen Anteilen vergrößert war. Die Amygdala wiesen hier Volumenminderungen bilateral in den basolateralen Anteilen auf (Plessen et al., 2006).

In einer Studie an 18 Kindern mit Tourette-Syndrom waren die Amygdala linksseitig volumengemindert im Vergleich zu Kontrollen. Es zeigte sich zudem ein Zusammenhang zwischen den Amygdalavolumina und bestehender ADHS-Symptomatik. Je stärker die Symptomatik der ADHS, umso ausgeprägter manifestierte sich die Volumenminderung (Ludolph et al., 2008). Seidman et al. 2006 fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede von Hippocampus und Amygdala in ihrer Untersuchung von erwachsenen Patienten.

Eine ROI-Analyse von Amygdala und Hippocampus bei 27 Erwachsenen mit ADHS erbrachte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in diesen Regionen. Interessanterweise korrelierte das linksseitige Amygdalavolumen positiv mit dem BDI-Score bei männlichen ADHS Patienten (Perlov et al., 2008).

1.12 Amygdala- und Hippocampusveränderungen bei der depressiven Störung (MD) in der strukturellen MRT

Anders als bei der ADHS wurden Veränderungen von Hippocampus und Amygdala bei Patienten mit einer Major Depression häufig untersucht.

Metaanalysen konnten zeigen, dass der Hippocampus bei diesen Patienten um 4 bis 5 % kleiner ist als bei gesunden Probanden (Campbell et al., 2004; Videbech and Ravnkilde, 2004).

Kernspintomographische Ergebnisse hinsichtlich Veränderungen der Amygdala bei depressiven Patienten zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Die Amygdala waren bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode (Frodl et al., 2002) und bei jungen Frauen mit einer seit kurzem bestehenden Major Depression (Lange and Irle, 2004; Weniger et al., 2006) größer als bei gesunden Vergleichspersonen.

Zwei Studien hinsichtlich rezidivierender Depression konnten keine Veränderungen der Amygdalavolumina bei Patienten nachweisen (Frodl et al., 2003; Mervaala et al., 2000). In einer weiteren Studie an Patienten mit wiederkehrender Depression waren die Amygdala zunächst rechtseitig vergrößert. Nach Korrektur für das Gesamthirnvolumen war dieser Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen jedoch nicht mehr signifikant (Bremner et al., 2000). Sheline und Kollegen hingegen konnten bei rezidivierender Depression Volumenminderungen in einer Subregion der Amygdala, dem Corpus nucleus, nachweisen. Für das Gesamtvolumen hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Sheline et al., 1998). Kronenberg et al. untersuchten 24 depressive Patienten nach einer einwöchigen Wash-out-Periode in der Kernspintomographie, die eine Volumenminderung der Amygdala im Vergleich zu Gesunden ergab (Kronenberg et al., 2009). Diese korrelierte negativ mit der Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden. Eine Metaanalyse kernspintomographischer Untersuchungen der Amygdala bei Depression ergab eine Vergrößerung der Amygdala bei medikamentös therapierten Patienten, bei untherapierten Patienten hingegen war das Volumen verkleinert (Hamilton et al., 2008).

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine Volumenminderung des Hippocampus bei der Major Depression hin. Die Amygdala scheinen zu Beginn einer depressiven Episode und unter Therapie leicht vergrößert zu sein.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Das Augenmerk bisheriger kernspintomographischer Untersuchungen lag v.a. auf Veränderungen im frontostriatalen System bei Kindern mit ADHS. Die Zahl der Studien an Erwachsenen mit ADHS ist wesentlich geringer, und auch hier wurden Amygdala und Hippocampus kaum berücksichtigt.

Diese beiden Strukturen des limbischen Systems jedoch sind funktionell eng miteinander verknüpft (Richter-Levin, 2004) und wesentlich an der Regulation von Affekten beteiligt. So konnten bei depressiven Patienten in zahlreichen bildgebenden Studien Volumenminderungen im Hippocampus nachgewiesen werden. Die Amygdala waren zum Teil vergrößert. Bei Soziopathen stellte man ein abnormales Aktivierungsmuster des limbisch-präfrontalen Systems fest. Sowohl dissoziale Verhaltensstörungen als auch Affektstörungen können bei Patienten mit ADHS als Komorbidität auftreten. Zudem weisen emotionale Labilität, Impulsivität und risikoreiches Verhalten bei der ADHS auf eine Störung des limbisch-präfrontalen Regelkreises hin. Es bestehen folglich ausgedehnte Verbindungen von Hippocampus und Amygdala zu Strukturen des präfrontalen Kortex, die bei der ADHS nachgewiesenermaßen betroffen sind. Ziel dieser Studie war es, zwei wichtige Regionen der Affektregulation, Amygdala und Hippocampus, bei der ADHS mittels struktureller Kernspintomographie zu untersuchen und mit denen von depressiven Patienten und Gesunden zu vergleichen. Sowohl die Ausprägung der ADHS-Symptomatik als auch die Schwere einer eventuell vorhandenen depressiven Zusatzerkrankung wurden hierfür mittels spezieller Fragebögen erfasst. Dabei gingen wir davon aus, dass die Volumina beider Strukturen bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden verkleinert sind. Aufgrund der bisherigen Untersuchungen an Depressiven ist zusätzlich davon auszugehen, dass die Amygdala von ADHS-Patienten kleiner als von Depressiven sind. Die Hippocampi dürften keine signifikanten Volumenunterschiede aufweisen. Nach den Ergebnissen von Perlov et al. 2008 ist schließlich eine positive Korrelation zwischen der depressiven Symptomatik von ADHS-Patienten und den Volumina der Amygdala zu erwarten (Perlov et al., 2008).

Die Hypothesen im Überblick:

1. Verkleinerte Amygdala bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu depressiven und gesunden Kontrollpersonen.
2. Positive Korrelation zwischen Volumina der Amygdala und Ausprägung der depressiven Symptomatik bei ADHS-Patienten
3. Verkleinerte Hippocampi bei Depressiven und ADHS im Vergleich zu Gesunden

3 Material und Methoden

Im Folgenden werden alle Bereiche der Methodik erläutert, die für die Studiendurchführung relevant sind. Darunter fallen die ethischen Aspekte, die Auswahl der Probanden und Patienten, die Erhebung, Nachbearbeitung und Auswertung der bildgebenden Daten, die Erfassung der Psychopathologie sowie die statistischen Methoden.

3.1 *Ethische Aspekte*

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität prüfte und genehmigte vor Untersuchungsbeginn die Projektpläne aller wissenschaftlichen Untersuchungen. Alle gesunden Probanden sowie alle Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen, die damit einhergehenden Risiken und die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angaben von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen widerrufen zu können, aufgeklärt. Das Einverständnis der Teilnehmer wurde schriftlich festgehalten. Die Teilnahme an der Studie wurde nicht honoriert. Humanrechtliche Untersuchungen wurden gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von 1975, 1989, 2000 und 2002 (WMA 2002) durchgeführt. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden alle erhobenen Daten durch eine pseudorandomisierte Zuteilung von Nummern anonymisiert.

3.2 *Patienten und Probanden*

In die Studie wurden 20 erwachsene Patienten mit der Diagnose „ADHS“, die sich in ambulanter Behandlung an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München befanden, eingeschlossen. Die Diagnose der ADHS wurde übereinstimmend von mindestens zwei Psychiatern nach den DSM-IV-Kriterien und dem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SCID) gestellt. Sieben dieser Patienten erfüllten die Kriterien für vorangegangene depressive Episoden, aber keiner litt zum Untersuchungszeitpunkt an einer depressiven Episode. Es bestanden keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen. Während der Untersuchungen nahmen die Patienten mit ADHS folgende Medikamente ein:

Sechs Patienten erhielten Methylphenidat (darunter einer zusätzlich Venlafaxin), ein Patient erhielt Citalopram. Ein weiterer Patient hatte Methylphenidat kürzlich abgesetzt.

Als Vergleichskollektiv wurden 20 stationäre Patienten derselben Klinik mit der Diagnose einer depressiven Episode, gematcht nach Alter, Geschlecht und Händigkeit, herangezogen. Die depressiven Patienten wiesen keine anderen psychiatrischen Erkrankungen auf.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen nahmen die Patienten mit depressiver Episode folgende Medikamente ein: acht Patienten erhielten SSRI's (acht Sertralin, drei Citalopram, zwei Fluoxetin, einer Fluoxamin), drei Patienten erhielten trizyklische Antidepressiva (zwei Amitriptylin, einer Doxepin), fünf erhielten neue Antidepressiva (fünf Venlafaxin, zwei Reboxetin, zwei Mirtazapin) und vier Patienten nahmen keine Medikamente während der Untersuchung ein.

Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 20 Probanden aus München und Umgebung und wurde ebenfalls nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer psychiatrischen, neurologischen oder anderen Erkrankung bei Probanden oder deren Verwandten ersten Grades, die das Untersuchungsergebnis beeinflussen könnten. Diese wurden mittels eines strukturierten klinischen Interviews bei allen Studienteilnehmern erfasst.

3.3 Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden

In einem strukturierten klinischen Interview wurden die medizinische Vorgeschichte, Traumata und andere Ausschlusskriterien, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, von allen Patienten und Probanden erfasst. Das Vorliegen folgender Kriterien führte zu einem Ausschluss von der Studie:

- Schädelhirntrauma mit Bewusstlosigkeit in der Vorgeschichte
- Alkohol- und anderweitige Substanzabhängigkeit in der Vorgeschichte
- Systemische Kortikoidtherapie in den drei Monaten vor Studienbeginn
- Neurologische Erkrankungen
- Probanden: Alle psychiatrischen Erkrankungen (insbesondere bipolare Störung und Persönlichkeitsstörung)
- Depressive: Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen
- ADHS: Komorbidität mit einer anderen psychiatrischen Erkrankung als depressiver Episode bzw. Major Depression
- Elektrokrampftherapie in der Vorgeschichte

Die Händigkeit wurde bei Patienten und Probanden mit dem Edinburg-Händigkeitstest dokumentiert.

Die Ausschlusskriterien der Radiologischen Klinik für Untersuchungen in der Kernspintomographie waren:

- Metallteile im Körper
- Herzschrittmacher und andere implantierte medizinische Geräte
- Klaustrophobie

3.4 Erhebung der Psychopathologie

Zur Diagnose der depressiven Episode der depressiven Patientengruppe wurde die Hamilton-Depressionsskala eingesetzt. Diese wurde auch bei der Abklärung einer möglicherweise bestehenden depressiven Komorbidität bei den Patienten mit ADHS eingesetzt. Zusätzlich wurde die Psychopathologie der ADHS-Patienten mit den Fragebögen von Conners (CAARS, Rater- und Self-Rater-Versionen), der Wender Utah Rating Scale (WURS), dem Beck-Depression-Inventory (BDI) und dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) dokumentiert.

3.4.1 HAMD

Die Hamilton Depressionsskala (HAMD) ist das meistverbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Bestimmung des Schweregrades einer Depression und sollte von einem erfahrenen Psychiater durchgeführt werden. Entwickelt und veröffentlicht wurde sie 1960 von Max Hamilton (Hamilton, 1969). Sie setzt sich aus folgenden 21 Teilbereichen (Items) zusammen: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angstsymptome, somatische Angstsymptome, gastrointestinale körperliche Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Nach dem „GRID“-System (Williams, 2001) wird der Schweregrad der einzelnen Items auf einer Skala von 0 bis 4 bzw. 0 bis 2 Punkten (0: nicht vorhanden, 1: leicht, 2: mittelmäßig, 3: schwer, 4: sehr schwer) angegeben.

3.4.2 BDI

Das Beck Depression Inventory (BDI) ist ein weit verbreiteter Selbsteurteilungsfragebogen zur Erfassung von depressiven Störungen. Die erste Fassung wurde von Aaron T. Beck 1961 (Beck et al., 1961) veröffentlicht und später zweimal überarbeitet. Der Fragebogen umfasst 21 Bereiche: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühl, Unzufriedenheit, Schuld, Bestrafung, Selbsthass, Selbstanschuldigungen, Suizidgedanken, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Unentschlossenheit, Attraktivitätsverlust, Schwierigkeiten in der Arbeit, Schlaflosigkeit, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Verlust der Libido. Für jedes dieser Items stehen dem Patienten vier Aussagen zur Wahl, die die jeweilige Symptomstärke wiedergeben. Diesen Aussagen werden 0 bis 3 Punkte zugeordnet. Mehrfachauswahl ist möglich. Für die Auswertung wird jeweils die Aussage mit der höchsten Punktzahl ausgewählt. Die Patienten sind angehalten, sich für den Zeitraum von zwei Wochen vor Ausfüllen des Fragebogens, einschließlich des aktuellen Datums, zu beurteilen. 0 bis 13 Punkte sprechen für eine minimale, 14 bis 19 Punkte für eine milde, 20 bis 28 Punkte für eine moderate und 29 bis 63 Punkte für eine schwere Depression (Beck et al., 1996).

3.4.3 CTQ

Der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) wurde erstmals 1993 von Bernstein und Fink veröffentlicht (Bernstein et al., 1994). Der retrospektiv ausgerichtete Selbstbeurteilungsfragebogen enthielt 70 Items und diente der Erfassung traumatischer Ereignisse in der Kindheit. 1994 erschien die erste Studie zur Reliabilität und Validierung dieses neuen Instrumentes (Bernstein et al., 1994). Seit 1998 existiert die Kurzfassung des Fragebogens (Bernstein and Fink, 1998), die 2003 in einer Studie validiert wurde (Bernstein et al., 2003). Eine deutsche Übersetzung wurde von einer Arbeitsgruppe von Driessen, Gast, Hill und Wulff (Lübeck, Hannover, Bielefeld) im Jahr 2001 entwickelt (Gast et al., 2001). Seit 1998 wurden verschiedene Versionen des Tests verwendet. In unserer Studie benutzten wir die 34-Item-Version (Bernstein and Fink, 1998), mit folgenden Subskalen:

- Emotionaler Missbrauch
- Körperliche Misshandlung
- Sexuelle Gewalt/sexueller Missbrauch
- Emotionale Vernachlässigung
- Körperliche Vernachlässigung

Der Gesamtscore des CTQ wird aus den Summen der ungewichteten Subskalen-Scores, die sich aus den Punktwerten der zugehörigen Items addieren, errechnet. Die Antwortmöglichkeiten der Items werden in einer fünfstufigen Likert-Skala von „überhaupt nicht“, „sehr selten“, „einige Male“, „häufig“ bis „sehr häufig“ (0 bis 5 Punkte) vorgegeben. Die Items der Subskala „Bagatellisierung/Verleugnung“ nehmen bei der Auswertung den Wert „0“ oder „1“ an.

3.4.4 WURS

Die Wender Utah Rating Scale (WURS) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Erwachsene mit ADHS, welcher der retrospektiven Erfassung der Erkrankung in der Kindheit dient. Veröffentlicht wurde der Fragebogen 1993 von Ward et al. (Ward et al., 1993). Die 61 Items beziehen sich auf die Zeit vor dem 10. Lebensjahr, also nicht auf die Jugend. Die Erwachsenen werden gebeten, auf einer Skala von 0 bis 4 (0: nicht oder minimal, 1: leicht, 2: mittel, 3: deutlich, 4: sehr deutlich ausgeprägt) anzugeben, wie stark die Symptome bei ihnen ausgeprägt waren. Bei der Auswertung werden 25 der 61 Items berücksichtigt. Diese wiesen in der Publikation von Ward und Wender die größte Unterscheidungskraft zwischen den Gruppen auf. Ab einem Punktwert von 36 liegt die Spezifität bei 96%, d.h. in 96% der Fälle werden ADHS-Patienten und Gesunde richtig erkannt.

3.4.5 CAARS

Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) existieren als Selbst- und als Fremdbeurteilungsfragebögen in langen und kurzen Versionen und dienen der Erfassung von Symptomen einer ADHS bei Erwachsenen. Die Conners-Scales wurden zunächst als Eltern- und Lehrerfragebögen für die Diagnostik der ADHS bei Kindern und Jugendlichen entwickelt.

1999 erschienen schließlich die Versionen für Erwachsene (Conners et al., 1999). Für die vorliegende Studie wurde der Selbstbeurteilungsfragebogen in seiner langen Version mit 66 Items gewählt und eine kurze Version der Fremdbeurteilung mit 18 Items. Die Ausprägung der in den Items abgefragten Beschwerden wird mit einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0: niemals, 1: selten, 2: oft, 3: sehr oft).

In der Auswertung der langen Version werden folgende Subskalen gebildet:

- Unaufmerksamkeit/Gedächtnisprobleme
- Hyperaktivität/Unruhe
- Impulsivität/Emotionale Labilität
- Selbstkonzept-Probleme
- DSM-IV-Unaufmerksamkeit
- DSM-IV-Hyperaktivität
- DSM-IV-Gesamt (Summen der Skalen 5 und 6)
- ADHS-Index (12 Items)

Die DSM-IV-Subskalen dienen der quantitativen und kategorischen Einordnung in die ADHS Subtypen: vorwiegend unaufmerksamer, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus und Mischtypus.

Bei der Auswertung werden die Testrohwerte in nach Alter und Geschlecht normierte T-Scores umgewandelt. T-Scores über 70 (entsprechen Werten über der 98er-Perzentile) weisen auf eine starke Merkmalsausprägung hin.

3.5 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung

Alle Untersuchungen wurden zwischen 7:30 Uhr und 10:30 Uhr an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) der Klinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Innenstadt durchgeführt.

Die radiologischen Kollegen klärten die Studienteilnehmer vor der Untersuchung auf und holten eine zusätzliche schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der MRT-Untersuchungen ein.

Während der 18-minütigen Untersuchung lagen die Patienten unter ständiger Aufsicht des Untersuchungsteams in der Röhre des Kernspintomographen. Durch das Tragen von Ohrstöpseln wurde das Geräusch des Kernspintomographen gedämpft. Die Studienteilnehmer standen über einen Druckknopf in ständigem Sprechkontakt zum Untersucher. Die Aufnahmen erfolgten nativ, ohne Gabe von Kontrastmittel.

Die radiologischen Kollegen erstellten für jede Untersuchung eines Studienteilnehmers einen radiologischen Befund.

Die anamnestische Erhebung mit sämtlichen psychometrischen Untersuchungen der Studienteilnehmer wurde in einem separaten Behandlungszimmer in der psychiatrischen Klinik durchgeführt.

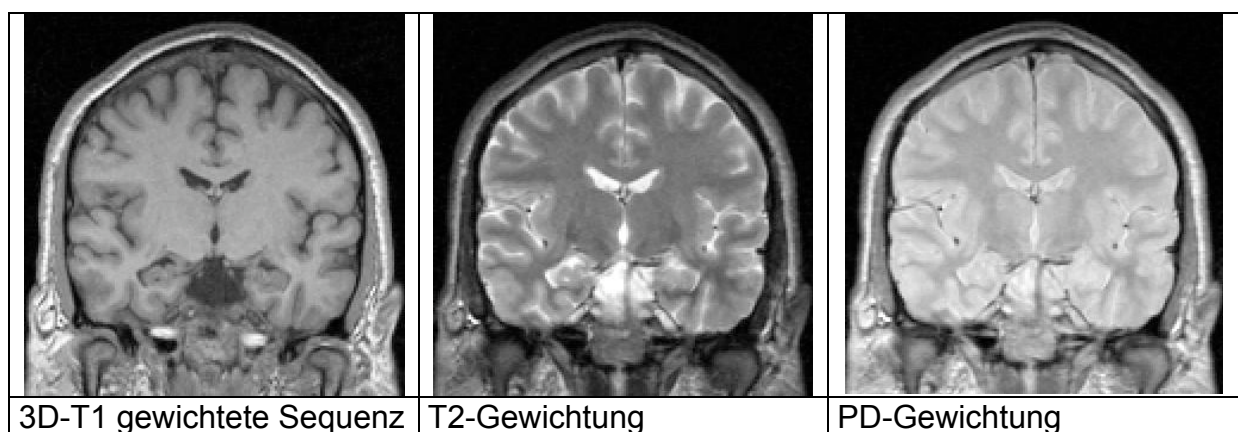
3.5.1 Zerebrale Kernspintomographie

Die zerebrale Bildgebung erfolgte an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25mT/m.

Die Erhebung der Daten richtete sich nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll für alle Datensätze der Studie.

Dieses umfasste eine koronare T2- und Protonen-gewichtete Dual-Echo-Sequenz (Wiederholungszeit (TR) = 3710 ms, Echozeit (TE) = 22 ms (PD) und 90 ms (T2), field of view (FOV) = 230 mm, Matrix 256 x 256 x 63, Schichtdicke = 3 mm) sowie eine T1 gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz, i.e. three-dimensional, magnetization prepared rapid gradient echo Sequenz (TR = 11,6 ms, TE = 4,9 ms, FOV = 230 x 230 x 90, Matrix = 512 x 512 x 126, Schichtdicke 1,5 mm) (s. Abbildung 2).

Abbildung 2: Verwendeter Studien-MRT- Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll



3.5.2 Nachbearbeitung der Datensätze

Die dreidimensionalen Datensätze wurden auf einem Silicon Graphics PC in der psychiatrischen Klinik mit den Segmentierungsprogrammen „ANALYZE“ (ANALYZE, Biomedical Image Ressource, Mayo Foundation, Rochester, MN) und „BRAINS“ (BRAINS: Brain Research: Analysis of Images, Networks and Systems) weiterbearbeitet und in die grauen, weißen sowie Liquor-(CSF-) Substanzklassen segmentiert (Andreasen et al., 1992).

Zunächst wurden mit Hilfe von „ANALYZE“ die einzelnen Datensätze von 16 Bit auf 8 Bit sowie auf eine einheitliche Matrix von 256x256 bei 126 Schichten und einer Voxelgröße von 0,9 x 0,9 x 1,5 mm³ konvertiert.

Durch „BRAINS“ erfolgte dann die Anpassung der Voxelgröße auf 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³ durch Interpolation und damit eine Erweiterung der Schichtenanzahl von 126 auf 192 Schichten.

Für die nachfolgenden Arbeitsschritte wurden die Datensätze durch Zuteilung von pseudorandomisierten Nummern durch den Informatiker der Forschungsgruppe verblindet.

3.5.3 Resampling-Ausrichtung der Datensätze

Dieser Arbeitsschritt ermöglicht die Anwendung des Segmentierungsalgorithmus auf die Datensätze und die Vergleichbarkeit der interindividuellen Auswertung.

Hierfür werden die Datensätze in das stereotaktische Koordinatensystem von Talairach und Tournoux gebracht.

Zunächst wählt man in der axialen Schicht zwei Bezugspunkte im Interhemisphärenspalt aus. Damit werden die Datensätze um die Hochachse gedreht. Durch Auswahl weiterer zwei Bezugspunkte in den koronaren Schichten erreicht man eine Drehung um die Längsachse.

Für die endgültige Anpassung an den Atlanten von Talairach und Tournoux wählt man als Bezugspunkte in der sagittalen Ebene die vordere und hintere Kommissur. Entsprechend der Verbindung zwischen den beiden Punkten rotieren die Datensätze nun um die Querachse.

Die Außengrenzen der Talairach-Boxen werden nun manuell festgelegt, durch Aufsuchen der vorderen, hinteren, oberen, unteren, rechten und linken Gehirnpole. Hierbei ist die gleichzeitige Darstellung aller drei Bildebenen auf dem Monitor sehr hilfreich.

3.5.4 Segmentierung

Aufgrund der unterschiedlichen Signalstärken der im Bereich des Schädel vorkommenden Gewebetypen erfolgt im nächsten Schritt eine Einteilung in Substanzklassen aus den T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen des jeweiligen Datensatzes.

Da die Trennung von grauer und weißer Substanz (in T2-Wichtung) und grauer Substanz und Blut (in PD-Sequenz) erschwert ist (Cohen et al., 1992), werden manuell Beispielveoxel für diese Substanzgruppen definiert.

Die Beispiellklassen „linkes und rechtes venöses Blut“ (l_vb und r_vb) werden durch den linken und rechten Sinus venosus definiert, das „basale Grau“ (bg) wird abwechselnd im rechten und linken Thalamus, das „basale Weiß“ (bw) abwechselnd im Bereich der linken und rechten Capsula interna erfasst. Die Auffindung dieser vier Beispiellklassen erfolgt vorzugsweise in der koronaren Ebene.

Durch dieses Vorgehen erhält der Segmentierungsalgorithmus Klassifikatoren für die erschwert klassifizierbaren Teilbereiche.

Im ersten Segmentierungsschritt wird der Segmentierungsalgorithmus auf die einzelnen Datensätze angewandt.

„BRAINS“ schlägt dann verschiedene „Masken“ vor, die Hirngewebe und Liquor umfassen und diese vom Schädelknochen trennen. Diejenige „Maske“, der das Heraustrennen von Liquor und Gehirn aus der Kalotte visuell am besten gelingt, wird ausgewählt.

Anschließend wird diese Maske in jeder Schicht visuell kontrolliert und vorhandene Ungenauigkeiten werden manuell korrigiert. So wird eine genauere Eingrenzung erreicht.

Im zweiten Segmentierungsschritt durch den Algorithmus werden die Voxel in den Substanzklassen „graue Substanz“, „weiße Substanz“, „Liquor „ und „Blut“, sowie „nicht klassifiziert“ ausgezählt. Dies dient der Qualitätskontrolle der Segmentierung, welche nach den statistischen kappa-Werten des Programmes „BRAINS“ über 0,96 liegen müssen.

Auf der Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze anhand der Gewebeinformation aus den T1-, T2-, und PD-gewichteten Sequenzen eine Substanzklassenzuteilung. Durch die individuell angepassten Talairach-Koordinaten war zudem eine voll automatisierte Zuteilung der Substanzgruppen zu den entsprechenden Hirnloben und deren Volumenbestimmung möglich.

Die Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor (CSF) wurde zudem für die Berechnung des Gesamthirnvolumens (ICC) und der grauen und weißen Substanz innerhalb der Zielregionen (ROIs= regions of interest) verwendet.

Das totale Hirnvolumen war definiert als das totale intrakranielle Volumen ohne den Hirnstamm. Die graue und weiße Substanz ohne das Kleihirn, da dort die Abgrenzung von grauer und weißer Substanz nicht zuverlässig möglich ist.

3.6 Zielregionen -“Regions of Interest“

Im Programm „BRAINS“ wurden die relevanten Zielregionen („Regions of Interest“, ROI) in den verblindeten Datensätzen bearbeitet. Das Programm ermöglicht die dreidimensionale Darstellung der Daten, mit simultaner Anzeige von koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung und flexibler Betrachtung der T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen.

Die eigentliche manuelle Umfahrung aller Zielregionen erfolgte mittels Mauszeiger in der koronaren Schichtebene. Zur besseren anatomischen Abgrenzung und Überprüfung der gezogenen Grenzen wurde die transversale oder sagittale Ebene herangezogen. Die Bearbeitung der ROIs erfolgte nach etablierten anatomischen Verfahren.

Die Evaluation der Interrater-Reliabilität erfolgte in einer methodischen Arbeit anhand jeweils zehn zufallsverteilter und verblindeter Datensätze. Für die Intrarater-Reliabilität wurden zehn MRT-Datensätze von zwei Personen unabhängig voneinander ausgemessen. Sowohl die Interrater-Reliabilität (graue Substanz Hippocampus: $r = 0.97$, weiße Substanz Hippocampus: $r = 0.82$, Amygdala: $r = 0.95$) als auch die Intrarater-Reliabilitäten (graue Substanz Hippocampus: $r = 0.96$, weiße Substanz Hippocampus: $r = 0.93$, Amygdala: $r = 0.91$) waren hoch.

Die Berechnung der Substanzklassen aus den Voxel-elementen erfolgte automatisiert nach dem bereits beschriebenen Prinzip des Segmentierungsalgorithmus.

Im Folgenden werden die genauen anatomischen Kriterien für die Grenzziehung der Zielregionen mit Illustration von Hippocampus und Amygdala sowie die jeweiligen Reliabilitäts-evaluationen beschrieben.

3.6.1 Amygdala

Die Amygdala stellen sich als mandelförmige Struktur rostral und teilweise kranial des temporalen Hornes des Seitenventrikels dar.

Für die anatomische Grenzziehung verwendeten wir die Kriterien von Convit und Kollegen (Convit et al., 1999) und die Beschreibung von Altshuler et al. (Altshuler et al., 2000).

Die Umfahrung der Amygdala erfolgte in der koronaren Schicht unter Berücksichtigung der sagittalen und transversalen Projektionen (s. Abbildung 3).

Für die Abgrenzung des dorsalen Pols der Amygdala vom Hippocampus wurde die vordere Grenze des Hippocampus in der sagittalen Darstellung aufgesucht und dort markiert. Durch die Projektion der Markierung in die koronaren Schichten konnte die hintere Grenze der Amygdala gezogen werden (s. Abbildung 3b).

Nach demselben Prinzip erfolgte die Abgrenzung der Hippocampus-Amygdala-Übergangszone, welche sich als dünner Streifen grauer Substanz zwischen Amygdala und Hippocampus (2) darstellt.

Diese Übergangszone ist keiner der beiden Regionen zugehörig. Sie wurde in der axialen Schicht umfahren, da sie dort besser auszumachen ist. Aufgrund der Projektion in die koronare Ebene konnte die Amygdala nun von der Übergangszone abgegrenzt werden.

Als superior-laterale Grenze dient ein dünner Streifen weißer Substanz, der die Amygdala von Claustrum (6) und dem Schwanz des Nucleus caudatus (7), welcher sich auf Höhe der Mamillarkörperchen zeigt (s. Abb. 3c), trennt. Diese Markierungen lassen sich leichter in der sagittalen Ebene identifizieren.

Die mediale Grenze der Amygdala ist ein dünner Streifen weißer Substanz, das anguläre Bündel des Gyrus parahippocampalis (8), welcher die Amygdala vom entorhinalen Kortex (3) trennt. Die Fasern dieses Bündels sind quer orientiert und laufen parallel vom entorhinalen Kortex zum Sulcus semianularis (4), der den Gyrus semilunaris vom Gyrus ambiens trennt (s. Abb. 3d).

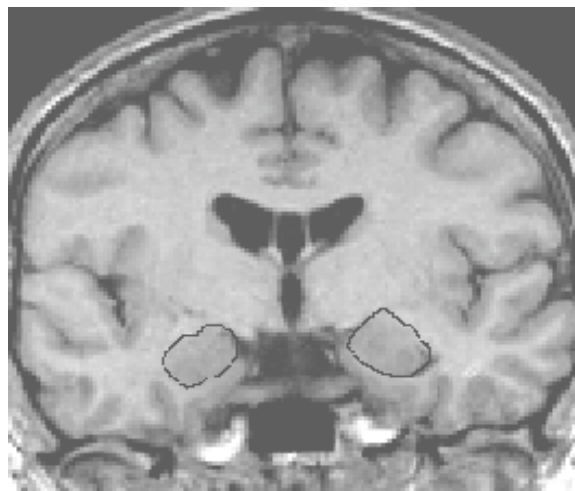
Die superior-mediale Grenze wird anhand des Gyrus semilunaris bestimmt, der mit dem Nucleus corticalis der Amygdala in Berührung kommt.

Die untere hintere Grenze der Amygdala bildet der Hippocampus (2).

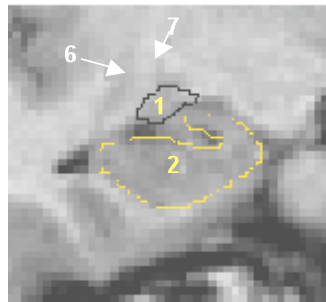
Die inferior-laterale Grenze (5) besteht aus der weißen Substanz des Temporallappens und der Ausdehnung des temporalen Horns. Die vorderste Grenze der Amygdala ist schwer zu bestimmen. Entsprechend der Beschreibung von Altshuler et al. ist der vorderste Pol der Amygdala in der Schichtebene zu finden, in der der Durchmesser des Mandelkernes noch 2,5 mal breiter als die Dicke des angrenzenden Temporallappens ist

(Altshuler et al., 2000) (s. Abbildung 3e).

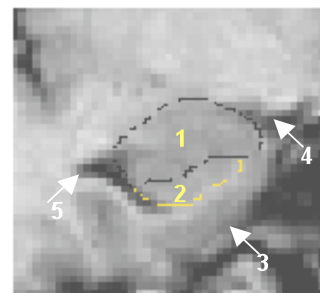
Abbildung 3: Koronare MRT-Bilder von der Amygdala. Bilder b bis e zeigen den Temporallappen von posterior (b) nach anterior (e). (a) Lage der Amygdala im Gehirn, (b) hinterer Teil der Amygdala und ihre Beziehung zum Hippocampus, (c) posterior-medialer Teil der Amygdala, (d) Schnitt durch den mittleren Teil der Amygdala, (e) vordere Amygdala. Die Zahlen in der Abbildung beziehen sich auf: 1, Amygdala; 2, Hippocampus; 3, entorhinaler Kortex; 4, Sulcus semiannularis; 5, temporales Horn und weiße Substanz des Temporallappens; 6, Claustrum; 7, Schwanz des Nucleus caudatus; 8, parahippocampale weiße Substanz, die anguläres Bündel genannt wird; 9, Chiasma opticum



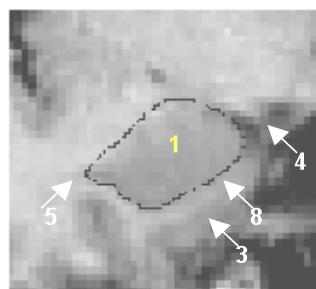
a



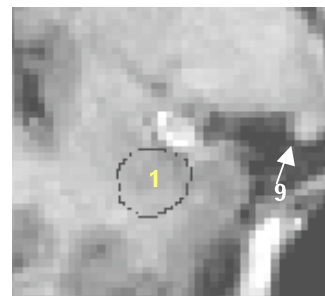
b



c



d



e

3.6.2 Hippocampus

Für die Bemessung des Hippocampus wurden die Kriterien von Niemann und Kollegen herangezogen (Niemann et al., 2000). Die Abgrenzung des Hippocampus von den Amygdala erfolgte wieder nach der Definition von Convit und Kollegen (Convit et al., 1999).

Die Bearbeitung der hippocampalen Zielregion begann stets mit der am weitesten dorsal gelegenen koronaren Schicht, in welcher der Hippocampus noch eindeutig zu sehen war (s. Abbildung 4, B).

Hier wurden sowohl Fimbrien als auch der Subikulum in die Messung mit eingeschlossen. Weiter anterior sind der Corpus hippocampi und der intralimbische Sulcus sichtbar (s. Abbildung 4, C, D). Die Form des Hippocampus gleicht einem Hasen mit vertikal ausgerichtetem Kopf, der die mediale Zisterne vom temporalen Horn des Seitenventrikels trennt (s. Abbildung 4, E).

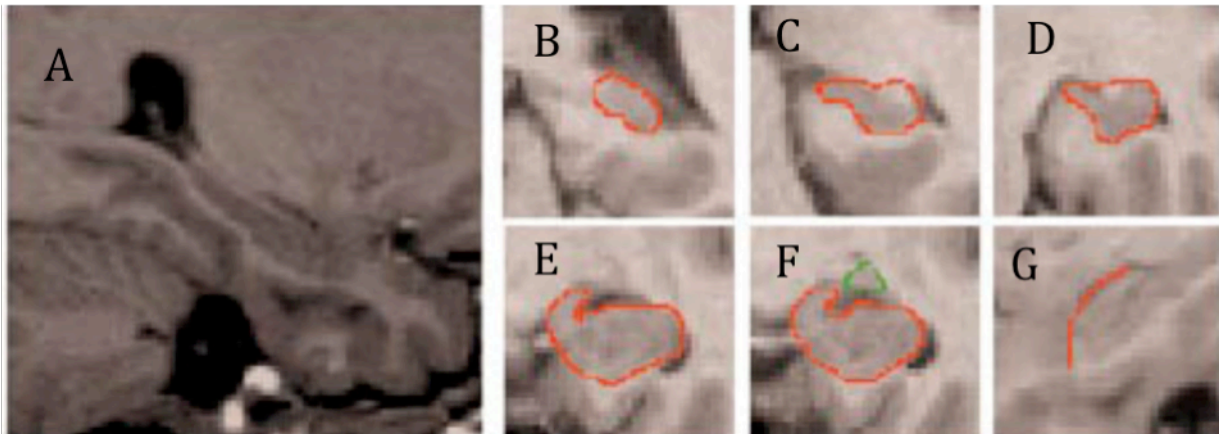
Der Sulcus des Uncus trennt den Uncus von dem unter dem Hippocampus liegenden parahippokampalen Gyrus und bildet so die untere Grenze des Hippocampus.

In diesem Bereich erscheint die Hippocampus-Amygdala-Übergangszone als schmales Band grauer Substanz (s. Abbildung 4, F). Sie wurde an der dem Hippocampus nächstgelegenen Stelle abgegrenzt.

Um den vorderen Hippocampusteil von der Amygdala abzugrenzen, wurde der frontale Spalt benutzt. War dieser nicht sichtbar, so wurde die Myelinschicht des Alveus zur Abgrenzung verwendet. Diese Grenze zwischen Amygdala und Hippocampus ist am besten in der sagittalen Ebene zu erkennen (s. Abbildung 4, G.)

Der vordere Teil des Hippocampus endet dort, wo das inferiore Horn des Seitenventrikels vertikal steht.

Abbildung 4: Bild A zeigt eine sagittale Schicht durch den Temporallappen und die hippocampale Formation. Die Bilder B bis F zeigen coronare, von frontal nach okzipital reichende MRT- Schichten. Bild B ist die am weitesten dorsal gelegene Schicht, in welcher der Hippocampus klar abzugrenzen war. Bild C und D zeigen den Corpus Hippocampi. Bild E zeigt die hasenähnliche Form des Hippocampus. Bild F zeigt die Hippocampus-Amygdala-Übergangszone. Bild G ist eine sagittale Schicht zur Differenzierung der Amygdala vom Hippocampus (in rot).



3.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde auf Siemens Personal Computern unter Verwendung von SPSS für Windows, Version 16® durchgeführt. Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig angewendet. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha = 0,05$ angenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Verteilung von Mittelwerten die Standardabweichung verwendet.

Alle statistischen Tests mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Gesamtheit der morphometrischen Daten wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf ihre Normalverteilung überprüft. Die Test-Retest-Reliabilitäten für die ROIs wurden anhand von Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnet.

Darüber hinaus wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA) von Amygdala und Hippocampus durchgeführt, um Haupt- und Interaktionseffekte unter Berücksichtigung des Innersubjektfaktors „Hemisphäre“ (rechts-links), des Zwischensubjektfaktors „Diagnose“ (ADHS, MD, gesunde Kontrollen) und der Kovariante „Gesamthirnvolumen“ zu berechnen. Durch Regressionsanalysen wurde die Varianz der Amygdala- und Hippocampusvolumina untersucht, die durch Symptome der ADHS, der Depression oder durch Stressoren in der Kindheit erklärt würden. Um die Beziehung zwischen Amygdalavolumina und Schwere der Depression anzugeben, wurden Spearmans Rangkorrelationen verwendet.

4 Ergebnisse

Alle Resultate beziehen sich auf das Patientenkollektiv von 20 ADHS-Kranken im Vergleich zu den Kollektiven von 20 Gesunden und 20 Depressiven.

Die Normalverteilung der morphometrischen Daten war gegeben (linke Amygala: $p=0,77$; rechte Amygdala: $p=0,52$; linker Hippocampus: $p=0,90$; rechter Hippocampus: $p=0,98$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Gesamthirnvolumen zwischen Patienten- und Kontrollgruppen ($F=0,57$, d.f. =2,57, $p=0,57$).

4.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Stichproben

Das Durchschnittsalter der Patienten mit ADHS zum ersten Befragungszeitpunkt betrug 33,7 Jahre (SD 10,2) und unterschied sich nicht signifikant von dem der depressiven Patienten mit 35,6 (SD 9,4) und dem der Gesunden mit 34,7 (SD 10,7) Jahren ($F=0,187$, d.f.=2,57, $p=0,83$). Die Geschlechterverteilung war in allen drei Gruppen gleich, die aus jeweils 15 Männern und fünf Frauen bestanden. Auch im Körpergewicht zeigten die drei untersuchten Stichproben keine signifikanten Unterschiede ($F=1,72$, d.f.= 2,57, $p=0,188$). In der ADHS-Gruppe war das durchschnittliche Gewicht mit 79,5 kg (SD 13,9) unsignifikant größer als in der Gruppe der Depressiven 74,4 kg (SD 12,8) und in der gesunden Kontrollgruppe 71,8 kg (SD 13,1). Die ADHS Patienten waren mit 178,6 cm (SD 85,0) größer als die depressiven Patienten mit 175,3cm (SD 98,4) oder die gesunden Kontrollen mit 177,1 cm (SD 80,0). Die Unterschiede diesbezüglich waren nicht signifikant ($F=0,714$, d.f.=2,57, $p=0,49$). Die ADHS Patienten konsumierten mit 8,3 Gramm/Tag (SD 14,7) weniger Alkohol als die Depressiven mit 10,4 Gramm/Tag (SD 17,8) und die Gesunden 11,6 Gramm/Tag (SD 11,6), jedoch ohne Signifikanz ($F=0,250$, d.f.= 2,57, $p=0,78$). Der Alkoholkonsum wurde pro Tag in Gr/dia nach gängiger Alkoholformel angegeben. Im Zigarettenkonsum zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F=2,28$, d.f.=2,57, $p=0,112$). ADHS Patienten rauchten im Schnitt 7,2 Zigaretten pro Tag, Depressive mit 12,2 etwas mehr und Gesunde mit 4,0 Zigaretten/Tag am wenigsten (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der untersuchten Stichproben

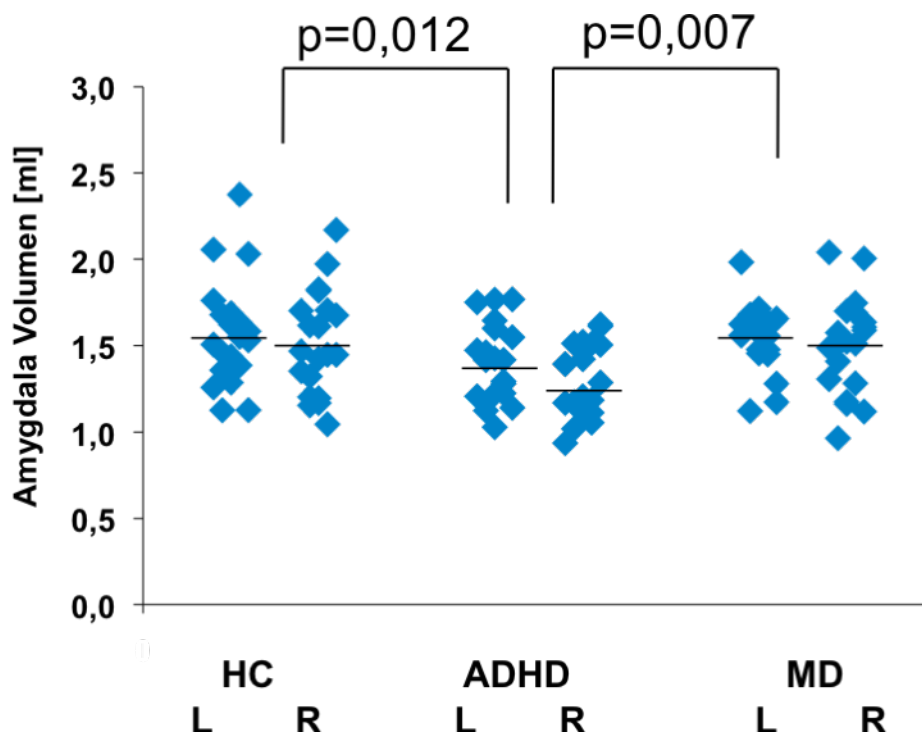
Variable	Gruppe	N	Mittelwert	Standard- Abweichung	F	d.f.	Signifikanz
Alter in Jahren	ADHS	20	33,7	10,2	1,87	2, 57	0,83
	MD	20	35,6	9,4			
	Gesunde	20	34,6	10,7			
Gewicht in kg	ADHS	20	79,5	13,9	1,72	2, 57	0,19
	MD	20	74,4	12,8			
	Gesunde	20	71,9	13,1			
Größe in m	ADHS	20	1,79	0,1	0,71	2, 57	0,49
	MD	20	1,75	0,1			
	Gesunde	20	1,77	0,1			
Zigaretten pro Tag	ADHS	20	7,2	13,9	2,28	2, 57	0,11
	MD	20	12,2	13,8			
	Gesunde	20	4,0	7,5			
Alkohol pro Tag, Gr/dia	ADHS	20	8,3	14,7	0,25	2, 57	0,78
	MD	20	10,4	17,9			
	Gesunde	20	11,6	11,6			

4.2 Ergebnisse zur zentralen Fragestellung

4.2.1 Amygdala

Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Amygdala ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Diagnose“ ($F=5,3$, d.f. =2,56, $p=0,008$). Ein signifikanter Hemisphäreneffekt wies auf kleinere Amygdalavolumina der rechten Hemisphäre hin ($F=5,2$, d.f.=2,56, $p=0,026$). Zwischen Hemisphäre und Diagnose bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($F=1,5$, d.f.= 2,56, $p=0,23$). Die Post-hoc Kovarianzanalysen der drei Gruppen zeigte, dass Patienten mit ADHS signifikant kleinere Amygdalavolumina aufwiesen als gesunde Probanden ($F=7,1$, d.f.=1,37, $p= 0,012$) und Patienten mit Depression ($F=8,0$, d.f. =1,37, $p=0,007$). Zwischen depressiven Patienten und Probanden ergaben sich jedoch keine Unterschiede im Amygdalavolumen ($F=0,12$, d.f.=1,37, $p=0,73$) (s. Abbildung 5).

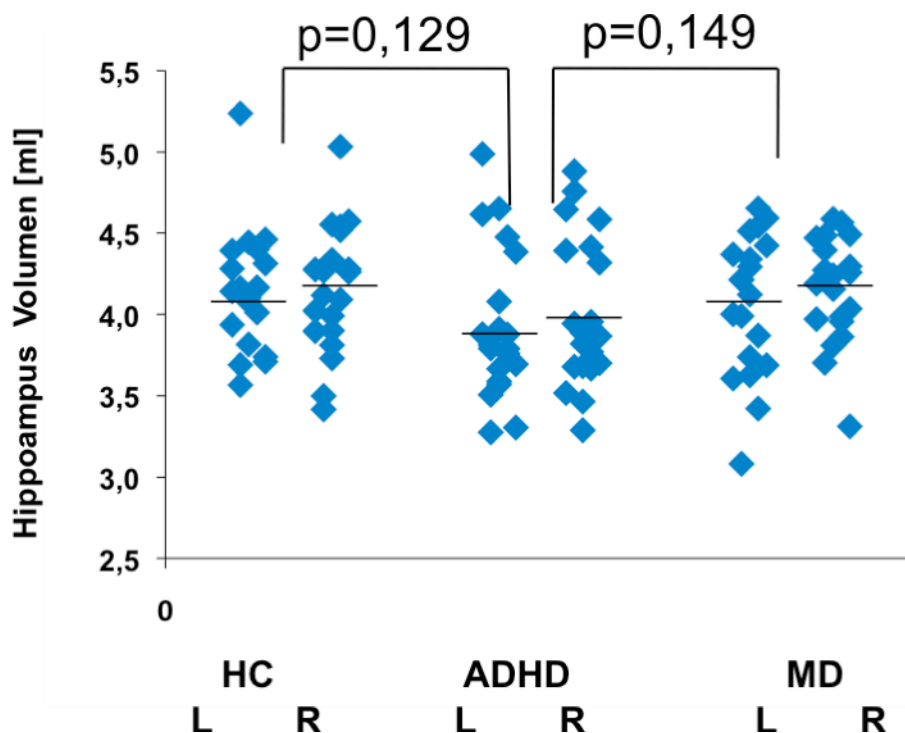
Abbildung 5: Seitengetrennte Amygdalavolumina (in ml) der untersuchten Stichproben. Die Mittelwerte sind als Querbalken aufgetragen. Die Amygdala von ADHS-Patienten waren signifikant kleiner als von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. (L=links, R=rechts)



4.2 Hippocampi

Zwischen den drei untersuchten Gruppen fanden sich keine signifikanten Größenunterschiede bezüglich der Hippocampi ($F=1,7$, $d.f.=2,56$, $p=0,18$). Es fand sich weder ein signifikanter Hemisphäreneffekt ($F=0,08$, $d.f.=2,56$, $p=0,78$) noch eine signifikante Interaktion zwischen Hemisphäre und Diagnose ($F=0,64$, $d.f.=2,56$, $p=0,53$), (s. Abbildung 6).

Abbildung 6: Seitengetrennte Hippocampusvolumina (in ml) der untersuchten Stichproben. Die Mittelwerte sind als Querbalken aufgetragen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den ADHS-Patienten im Vergleich zu Depressiven und Gesunden.



4.3 Weitere Ergebnisse

4.3.1 ADHS-Symptomatik

In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass das rechte Amygdalavolumen der ADHS-Patienten von den Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität“ der Selbstbeurteilungsversion des CAARS abhing ($F=3,37$, d.f.=3,19, $p=0,045$), wohingegen das linke Amygdalavolumen keinerlei signifikanten Bezug zur ADHS-Symptomatik aufwies ($F=0,71$, d.f.=3,19, $p=0,56$). ADHS-Patienten mit vermehrt Symptomen von Hyperaktivität und weniger Zeichen von Unaufmerksamkeit hatten kleinere Amygdalavolumina der rechten Hemisphäre. Die Subskala „Impulsivität“ stand in keinem Zusammenhang zur Größe der Amydala.

Die Regressionsanalyse erbrachte weder für das rechte Hippocampusvolumen ($F=0,85$, d.f.=3,19, $p=0,49$) noch für das linke ($F=2,21$, d.f.=3,19, $p=0,13$) signifikante Auswirkungen der mit dem CAARS erfassten ADHS-Symptomatik auf die Größenverhältnisse (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenhang von Amygdala und Hippocampusvolumina und den CAARS-Symptomsubskalen der Selbstbeurteilungsversion von ADHS-Patienten in der Regressionsanalyse

Rechte Amygdala				Linke Amygdala		
	Beta	t	p	Beta	t	p
Unaufmerksamkeit	0,58	2,70	0,016	0,36	1,38	0,19
Hyperaktivität	-0,54	-2,49	0,024	-0,04	-0,16	0,88
Impulsivität/emotionale Instabilität	0,15	0,74	0,47	0,01	0,06	0,95
Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Unaufmerksamkeit	-0,016	-0,06	0,95	-0,29	-1,23	0,24
Hyperaktivität	0,27	1,06	0,31	0,44	1,90	0,08
Impulsivität/emotionale Instabilität	-0,26	-1,12	0,28	-0,35	-1,64	0,12

Die Regressionsanalyse der beiden Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität“ der Fremdbeurteilungsversion des CAARS zeigte keinerlei Zusammenhang zu den Hippocampus- bzw. den Amygdalavolumina auf (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenhang von Amygdala und Hippocampusvolumina und den CAARS-Symptomsubskalen der Fremdbeurteilungsversion von ADHS-Patienten in der Regressionsanalyse

Rechte Amygdala				Linke Amygdala		
	Beta	t	p	Beta	t	p
Unaufmerksamkeit	0,26	0,96	0,35	-0,07	-0,24	0,81
Hyperaktivität	-0,25	-0,94	0,36	0,09	0,33	0,74
Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Unaufmerksamkeit	-0,15	-0,54	0,61	-0,43	-1,66	0,12
Hyperaktivität	-0,11	-0,41	0,69	0,20	0,78	0,44

4.3.2 Depressive Symptomatik

In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass zwischen dem Volumen der linken Amygdala und der Ausprägung der depressiven Symptomatik gemäß BDI ein signifikanter Zusammenhang besteht ($\beta=0,48$, $t=2,29$, $p=0,034$). Die Größe der linken Amygdala korrelierte positiv mit den BDI-Scores der ADHS-Patienten ($r=0,57$, $p=0,009$). Zwischen dem Volumen der rechten Amygdala und der Schwere der depressiven Symptomatik im BDI ergab sich in der Regressionanalyse keine Assoziation ($\beta=0,23$, $t=1,02$, $p=0,323$), (s. Abbildung 7 und 8). Zwischen BDI-Score und linkem ($\beta=-0,10$, $t=-0,44$, $p=0,665$) bzw. rechtem ($\beta=-0,10$, $t=-0,44$, $p=0,663$) Hippocampus ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang in der Regressionanalyse (s. Abbildung 9 und 10).

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen linkem Amygdalavolumen (in ml) und Symptomatik im BDI von ADHS-Patienten.

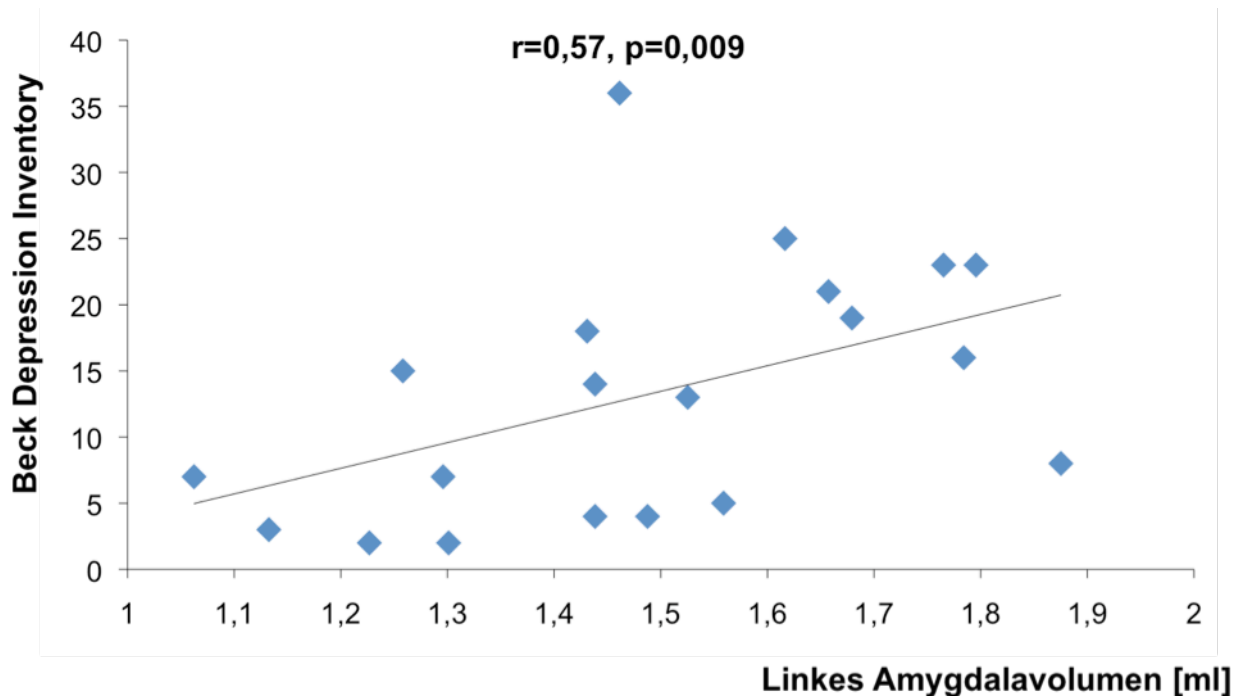


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen rechtem Amygdalavolumen (in ml) und Symptomatik im BDI von ADHS-Patienten

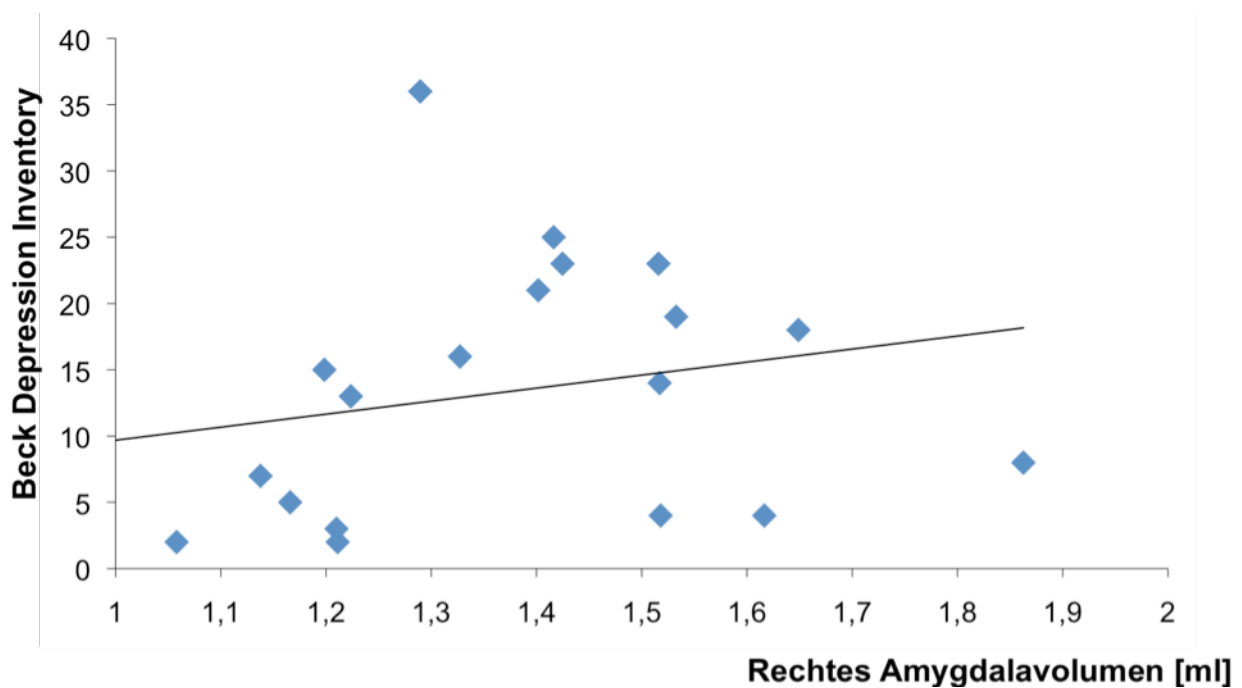


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen linkem Hippocampusvolumen (in ml) und Symptomatik im BDI von ADHS-Patienten

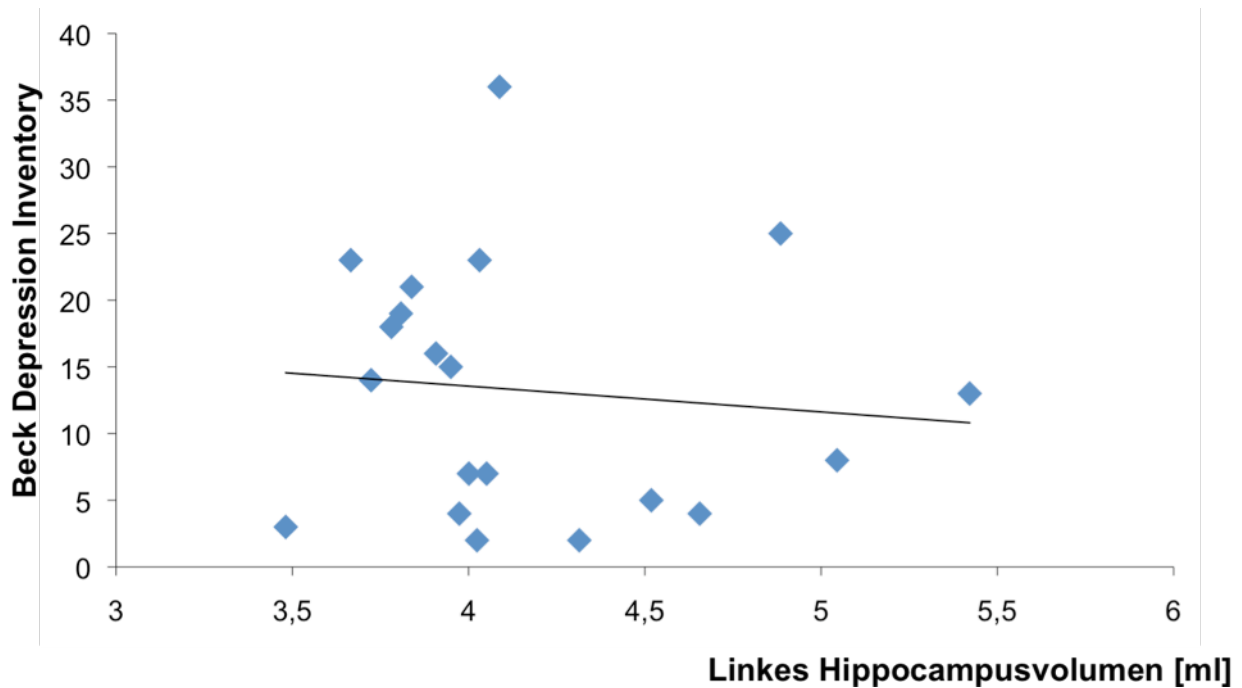
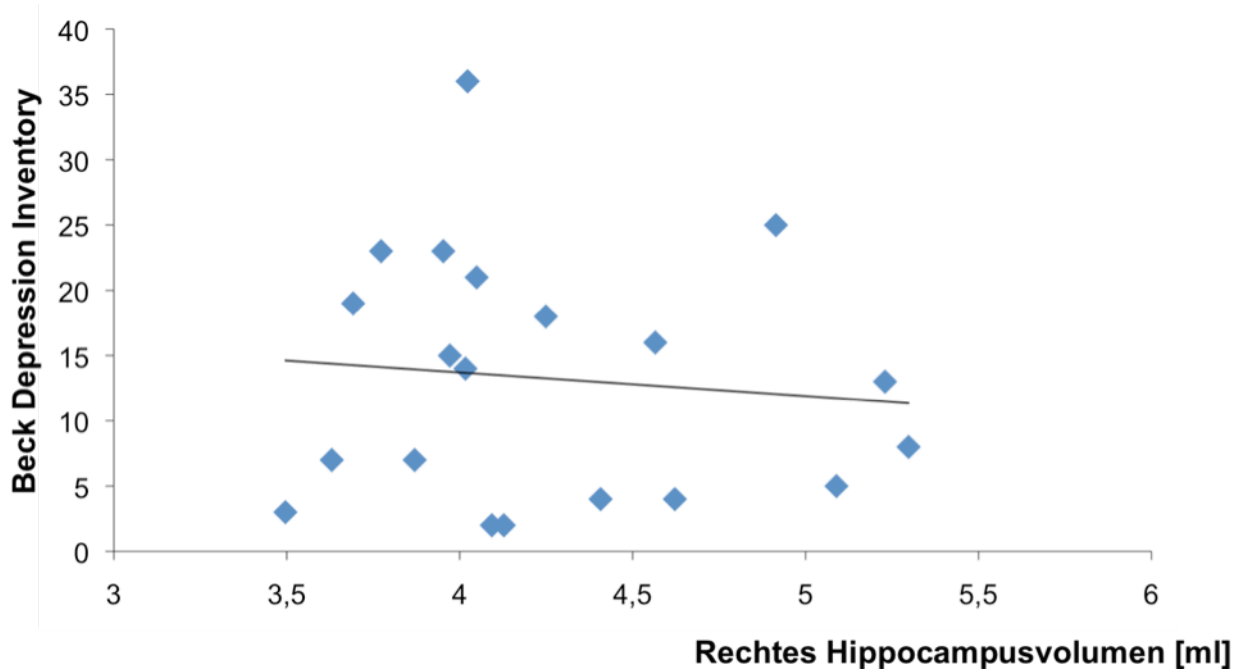


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen rechtem Hippocampusvolumen (in ml) und Symptomatik im BDI von ADHS-Patienten



Die HAMD-Resultate wiesen ebenfalls keinen Bezug zu rechten ($F=0,16$, d.f.=1,19, $p=0,71$) oder linken ($F=1,66$, d.f.=1,19, $p=0,21$) Amygdala bzw. rechten ($F=0,14$, d.f.=1,19, $p=0,72$) und linken ($F=0,003$, d.f.=1,19, $p=0,96$) Hippocampi auf.

In der Studie waren sieben ADHS-Patienten mit depressiven Episoden in der Vorgeschichte eingeschlossen. Diese unterschieden sich hinsichtlich der untersuchten Hirnregionen jedoch nicht von den übrigen Patienten mit ADHS (Amygdala: $t=0.81$, d.f.=18, $p=0,54$, Hippocampus: $t=0.81$, d.f.=18, $p=0,43$).

4.3.3 Effekte von Stress in früher Kindheit

Es ergaben sich keinerlei Auswirkungen der Punktezahl im Fragebogen WURS auf die Volumina von rechtem ($F=0,02$, d.f.=1,19, $p=0,90$) und linkem ($F=0,67$, d.f.=1,19, $p=0,43$) Hippocampus. Auch die Amygdalavolumina der rechten ($F=0,06$, d.f.=1,19, $p=0,81$) und linken ($F=0,01$, d.f.=1,19, $p=0,93$) Hemisphäre standen in keinem Zusammenhang zu den im WURS erreichten Werten der ADHS Patienten.

In der Regressionsanalyse erbrachten die Subskalen des Fragebogens CTQ keinerlei Erklärung für die Größenvarianz der untersuchten Hirnregionen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenhang von Amygdala und Hippocampusvolumina und den CTQ-Subskalen von ADHS-Patienten in der Regressionsanalyse

Rechte Amygdala				Linke Amygdala		
	Beta	t	p	Beta	t	p
Emotionaler Missbrauch	-0,12	-0.36	0.72	0.02	0.07	0.94
Körperliche Misshandlung	-0,07	-0.24	0.82	-0.22	-0.76	0.46
Emotionale Vernachlässigung	0,18	0.59	0.56	-0.02	-0.06	0.95
Körperliche Vernachlässigung	0,19	0.61	0.55	0.39	1.31	0.21
Rechter Hippocampus				Linker Hippocampus		
Emotionaler Missbrauch	-0,18	-0,57	0,58	-0,02	-0,05	0,96
Körperliche Misshandlung	-0,22	-0,76	0,46	-0,14	-0,48	0,64
Emotionale Vernachlässigung	-0,22	-0,76	0,46	-0,41	-1,35	0,21
Körperliche Vernachlässigung	0,36	1,22	0,24	0,28	0,94	0,36

4.3.4 Einnahme von Stimulanzen

Die Volumina der Amygdala von Patienten mit ADHS, die im Vorfeld der Studie mit Stimulanzen behandelt worden waren, unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten mit ADHS, die niemals eine medikamentöse Therapie erhalten hatten (linke Amygdala: $t=0,24$, $p=0,82$; rechte Amygdala: $t=0,03$, $p=0,98$).

Die Volumina der linken Hippocampi waren hingegen signifikant verringert bei Patienten, die Stimulanzen eingenommen hatten gegenüber denen, deren ADHS-Symptomatik nie medikamentös behandelt worden war ($t=2,2$, $p=0,042$). Die rechten Hippocampi von behandelten und unbehandelten Patienten mit ADHS weisen keine signifikanten Unterschiede auf ($t=1,0$, $p=0,32$).

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Verringertes Amygdalavolumen bei ADHS-Patienten

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigten die Hypothese, dass das Volumen der Amygdala von ADHS-Patienten im Erwachsenenalter im Vergleich zu gesunden Probanden verkleinert ist. Weiterhin ist dies die erste Studie, in der Größenunterschiede der Amygdala zwischen erwachsenen ADHS- und depressiven Patienten direkt untersucht wurden. Auch hier wiesen die Patienten mit ADHS kleinere Amygdala auf als das Kollektiv der Depressiven. Es ergibt sich eine zunehmende Evidenz, dass Hirnregionen, die in die Regelkreise für emotionale Verarbeitung eingebunden sind, bei Patienten mit ADHS auffällig sind. Dies wird im Folgenden dargestellt.

5.2 Amygdala bei ADHS-Patienten und Gesunden

Kleinere Amygdalavolumina bei ADHS konnten bisher in zwei Studien mit struktureller Kernspintomographie an Kindern mit ADHS nachgewiesen werden. In der zahlenmäßig umfangreicheren Studie konnte durch eine spezielle Oberflächenanalyse eine bilaterale Volumenminderung der basolateralen Anteile der Mandelkerne bei Kindern mit der Aufmerksamkeitsstörung festgestellt werden (Plessen et al., 2006). In der zweiten, etwas aktuelleren Studie wurden 18 Kinder mit Tourett-Syndrom untersucht, von denen acht auch die Diagnosekriterien für ein ADHS-Syndrom aufwiesen. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren die Amygdala des Patientenkollektivs linkshemisphärisch verkleinert. Interessanterweise korrelierte die Volumenverringerung der Kernstruktur positiv mit der Verhaltenssubskala der Tourette-Syndrom-Checkliste und mit der ADHS-Symptomatik, jedoch nicht mit der Ausprägung des Tourett-Syndroms. Die Autoren führten die Veränderungen in den Amygdala somit auf die bei den Patienten vorliegende ADHS-Kosymptomatik zurück, die im Sinne einer pathoanatomischen Manifestation eines verringerten Austausches zwischen Amygdala und Striatum bzw. Frontalkortex betrachtet werden (Ludolph et al., 2008). Zweitens konnte in einer vergleichenden Post-mortem-Studie an Alzheimerpatienten gezeigt werden, dass die Volumenbestimmung des Hippocampus mit zerebraler Kernspintomographie sehr gut mit den Ergebnissen von histologischen Messverfahren übereinstimmt.

Darüberhinaus korrelierte eine in der Bildgebung erfasste Volumenminderung in der histologischen Nachuntersuchung mit einer verminderten Anzahl an Nervenzellen. Analog hierzu können kleinere Amygdalavolumina bei ADHS-Patienten in der Kernspintomographie als bildgebendes Korrelat von neuronalem Verlust in dieser Region betrachtet werden (Bobinski et al., 2000).

5.3 Amygdala bei ADHS und Depressiven

Der Vergleich der Amygdala bei ADHS-Patienten und Depressiven ergab das wohl bedeutsamste Ergebnis der vorliegenden Studie. Auch hier gelang es, eine Volumenminderung der Amygdala in der Gruppe der an ADHS Erkrankten nachzuweisen. Als Teil des limbisch-präfrontalen Regelkreises liefert die Größenabnahme der Amygdala bei ADHS-Patienten eine Erklärung für die gestörte Affektregulation der Erkrankten. Darunter fallen häufig Symptome wie Impulsivität, emotionale Labilität und auch eine gesteigerte Neigung zu risikoreichem bis dissozialem Verhalten auf. Wie bereits erwähnt, ergab eine Untersuchung an Soziopathen ein abnormales Aktivierungsmuster im limbisch-präfrontalen Regelkreis in der funktionellen MRT (Birbaumer et al., 2005). Mit der gleichen bildgebenden Methode konnten Kiehl et al. bei Soziopathen eine verminderte Aktivität in Amygdala und Hippocampi, im parahippocampalen Gyrus sowie in Strukturen der frontostriatalen Regelkreise, die auch bei ADHS beeinträchtigt sind, feststellen (Kiehl et al., 2001). Insgesamt lassen die Resultate der Studien auf eine Dysfunktion der limbisch-präfrontalen Regelkreise schließen, die sich bei ADHS-Patienten u.a. in der festgestellten Größenabnahme der Amygdala niederschlägt.

Die Verarbeitung von negativen Affekten wie Angst findet, wie bereits beschrieben, u.a. in Amygdala und präfrontalem Kortex statt. Daher ist es nicht weiter verwunderlich, dass bei Depressiven im Bereich der Amygdala bei der Erkennung von Angst in Gesichtern erhöhte Aktivitäten beobachtet werden können (Sheline et al., 2001). Insgesamt liefern die bisherigen Untersuchungen bei depressiv Erkrankten eher Hinweise auf eine diskrete Vergrößerung der Amygdala bei Patienten mit therapierter Depression im Vergleich zu Gesunden (Bremner et al., 2000; Hamilton et al., 2008). Ersterkrankte Patienten mit Depression zeigten ebenfalls ein vergrössertes Amygdalavolumen (Frodol et al., 2002).

ADHS und Depression haben gegenläufige Auswirkungen auf die Amygdala. ADHS-Patienten, die häufig zwischen verschiedenen Gemütszuständen hin und her schwanken, zuweilen auch aggressives Verhalten an den Tag legen, weisen im Vergleich mit Depressiven und auch Gesunden kleinere Amygdala auf.

Bei Depressiven stehen eher Niedergeschlagenheit und Affektabflachung im Vordergrund, häufig in Verbindung mit einer ängstlich besorgten Grundstimmung, die zu tendenziell vergrößerten Amygdala führen.

5.4 Amygdala bei Depressiven und Gesunden

In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede bezüglich der Amygdalavolumina zwischen Depressiven und gesundem Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Das ist insofern nicht weiter verwunderlich, als die Ergebnisse diesbezüglich in vorangegangenen Studien ebenfalls widersprüchlich waren. Entweder die Amygdala sind überhaupt nicht verändert, wie in unserer, aber auch in anderen Studien (Mervaala et al., 2000, Frodl et al., 2003). Oder aber die Amygdala waren sogar vergrößert im Vergleich zu Gesunden (Frodl et al., 2002; Lange and Irle, 2004; Bremner et al., 2000). Ursachen für fehlende Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden könnten darüberhinaus in der relativ kleinen Stichprobe liegen, so dass geringe Abweichungen nicht signifikant werden konnten.

5.5 Amygdala und ADHS-Symptomatik

Entgegen unseren Erwartungen war die Subskala der Impulsivität bzw. emotionalen Instabilität nicht die Erklärung für die Variabilität der Amydalavolumina. Die Regressionsanalyse zeigte vielmehr, dass die Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität“ mit kleineren Amygdalavolumina der rechten Hemisphäre einhergehen. Allerdings konnte für die linke Hemisphäre in keinem Fall ein statistischer Zusammenhang hergestellt werden. Patienten mit geringem Ausmaß an Unaufmerksamkeit und ausgeprägten Symptomen der Hyperaktivität haben damit kleinere rechtsseitige Amygdalavolumina. Daraus lässt sich jedoch folgern, dass strukturelle Veränderungen v.a. beim hyperaktiven-impulsiven Subtypus oder beim Mischtypus nach DSM- IV im Erwachsenenalter zu finden sind. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität mit dem Alter am stärksten zurückgehen. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass Erwachsene, die vorwiegend an Hyperaktivitätssymptomen leiden, eine überdurchschnittlich ausgeprägte Persistenz des Krankheitsbildes haben und somit vermehrt strukturelle Veränderungen aufweisen. Dies trifft gemäß der Studie von Lara et al., zumindest was die erhöhte Persistenz der

Beschwerden angeht, für den Mischtypus zu (Lara et al., 2009). Wohingegen die Mehrzahl der Patienten, bei denen im Laufe der Entwicklung Hyperaktivität und Impulsivität in den Hintergrund treten, die Unaufmerksamkeit als Leitsymptom in den Vordergrund tritt (Biederman et al., 2000). Natürlich muss dieses Ergebnis insgesamt mit Vorsicht betrachtet werden, da sich der Zusammenhang nur für die rechte Seite nachweisen ließ. Weitere Untersuchungen an größeren Stichproben müssten dieses Ergebnis zunächst replizieren. Longitudinalstudien könnten zeigen, ob die strukturellen Veränderungen in den Amygdala auch für unterschiedliche klinische Outcomes und unterschiedliches Ansprechen auf pharmakologische Therapie bedeutsam sind.

5.6 Amygdala und depressive Symptomatik

Ein weiteres interessantes Ergebnis war, dass die Amygdala von ADHS-Patienten umso größer waren, je ausgeprägter die depressive Symptomatik des BDI war. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten der Studie von Perlov und Kollegen (Perlov et al., 2008). Dort wurde ebenfalls eine ROI-Analyse von Amygdala und Hippocampus an 27 erwachsenen ADHS-Patienten durchgeführt. Die linksseitigen Amygdalavolumina der männlichen Patienten korrelierten positiv mit den BDI-Scores.

Ein Zusammenhang zwischen vergrößerten Amygdala und depressiver Symptomatik konnte bereits in mehreren Studien hergestellt werden. So fand sich eine Zunahme der Amygdala bei Patienten mit Depression (Bremner et al., 2000; Frodl et al., 2002; Lange and Irle, 2004) sowie bei Patienten mit bipolarer Störung (Campbell et al., 2004). Das könnte bedeuten, dass bei depressiven Patienten die Anzahl der Neurone im Rahmen neuroplastischen Umbauvorgänge steigt, und es somit zu einer Größenzunahme der Amygdala kommt.

Einschränkend ist diesem Ergebnis hinzuzufügen, dass die Korrelation zwischen Depressivität und Volumenänderung nur unter Verwendung des BDI nachzuweisen war. Zwischen den Werten der Fremdbeurteilungsskala des HMD und den Amygdala gab es keinen Zusammenhang.

5.7 Hippocampus und ADHS-Symptomatik

Betreffend der Hippocampi konnten zwischen Patienten mit ADHS und Gesunden keine Größenunterschiede gefunden werden. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien an Erwachsenen, in denen sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zeigten (Perlov et al., 2008; Seidman et al., 2006). Bei Kindern ergaben sich diesbezüglich widersprüchliche Resultate. Castellanos sowie Filipek fanden in ihren Studien keinen Hinweis auf Größendifferenzen der Hippocampi bei Kindern (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997). In einer neueren Studie an 51 Kindern zeigte sich jedoch eine bilaterale Vergrößerung der Hippocampi im Vergleich zu Gesunden. Zudem waren die Hippocampi umso größer, je geringer ausgeprägt die Symptomatik war (Plessen et al., 2006).

5.8 Hippocampus und depressive Symptomatik

Im Gegensatz zu den Amygdala ließ sich bei den Hippocampi kein Zusammenhang zwischen Ausprägung der Depressivität in BDI und HMDS nachweisen. Auch ergaben sich keine Unterschiede des Hippocampusvolumens im Vergleich von ADHS-Patienten und Gesunden. Beides ist in Einklang mit der Untersuchung von Perlov et al. 2008 (Perlov et al., 2008).

Allerdings waren auch die Hippocampi von Depressiven und Gesunden nicht signifikant unterschiedlich. Im Gegensatz dazu ergaben Metaanalysen verkleinerte Hippocampi bei depressiven Patienten verglichen mit Gesunden (Campbell et al., 2004; Videbech and Ravnkilde, 2004). Die Volumendifferenz liegt im Durchschnitt jedoch nur bei 4 bis 5 % bei Depressiven, so dass bei einer so kleinen Fallzahl wie der unsrigen der Unterschied eventuell nicht zu Tage tritt.

Allerdings waren die Hippocampi von Patienten, die ehemals oder auch immer noch Stimulanzen erhielten, linksseitig verkleinert. Natürlich muss dieses Ergebnis mit Vorsicht betrachtet werden, da unsere Studie ja nicht darauf angelegt war, Effekte von Stimulanzen auf die Hirnstrukturen zu untersuchen. Dazu hätte es einer Follow-up-Studie mit Untersuchungen vor und nach der Therapie bedurft. Kürzlich wurde in einer Untersuchung an Ratten festgestellt, dass die Gabe von Stimulanzen, wie Amphetamin, die Aktivität der Neurone im ventralen Anteil des Hippocampus erhöht.

Dies ließe nun eher eine Vergrößerung des Hippocampus als eine Volumenabnahme vermuten (Lodge and Grace, 2008).

5.9 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sind unter dem Einfluss einiger Einschränkungen zu sehen.

Zum einen ist die untersuchte Fallzahl mit 20 Patienten bzw. Probanden je Gruppe klein, wenn gleich sich damit relevante Volumenunterschiede von 5% zwischen den Gruppen aufzeigen lassen. Um die Aussagen unserer Studie zu bekräftigen, wäre eine Untersuchung der genannten Regionen mit größeren Fallzahlen unbedingt notwendig.

Des Weiteren waren die Patientenkollektive inhomogen bezüglich ihrer Medikation. Patienten mit ADHS nahmen zum Teil Stimulanzien oder Antidepressiva ein oder waren in der Vergangenheit medikamentös therapiert worden. Auch die Patienten aus der depressiven Vergleichsgruppe waren pharmakologisch behandelt. Zudem handelte es sich hierbei um verschiedene Substanzen, was die Vergleichbarkeit weiter erschwert. Die Einnahme von Medikamenten kann natürlich ebenfalls zu Veränderungen der untersuchten Hirnareale führen. Daten zum Einfluss von Medikamenten auf Hirnstrukturen sind jedoch rar. Patienten mit Posttraumatischem Stresssyndrom beispielsweise weisen nach einer neun bis 12-monatigen Einnahme von Paroxetin eine knapp 5%-ige Zunahme des hippocampalen Volumens auf (Vermetten et al., 2003). Depressive Patienten hingegen, die erfolgreich mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren behandelt worden waren, zeigten trotz klinischer Besserung keine strukturellen Veränderungen der Hippocampi (Vermetten et al., 2003).

Um mögliches Confounding durch Medikation besser abgrenzen zu können, wäre eine Untersuchung an therapienaiven Patienten bzw. eine vorherige Wash-out-Periode wünschenswert. Als Alternative käme auch ein Follow-up Design einer designierten Gruppe vor und nach medikamentöser Therapie in Frage.

Schließlich wäre es sicherlich interessant gewesen, die Fragebögen zu ADHS auch an Gesunden und depressiven Patienten zu erheben. Mangels klinisch relevanter ADHS-Symptomatik hätten die Ergebnisse jedoch wohl kaum zur Erklärung der strukturellen Unterschiede herangezogen werden können.

6 Zusammenfassung

Die ADHS ist die häufigste psychiatrische Erkrankung im Kindesalter mit einer Prävalenz von ca. 5 % weltweit (Polanczyk et al., 2007). In der Hälfte der Fälle persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter mit einer Häufigkeit von 2,5 % (Simon et al., 2009). Erwachsene mit ADHS erkranken in 17 % der Fälle zusätzlich an Depression (Biederman et al., 1993).

Die Pathogenese der Störung ist noch nicht vollständig geklärt. Es konnten einige Risikofaktoren, darunter Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, niedriges Geburtsgewicht sowie psychosoziale Widrigkeiten in der Kindheit ausgemacht werden (Biederman et al., 1995; Lou et al., 2004; Mick et al., 2002a; Mick et al., 2002b; Milberger et al., 1997b; Sprich-Buckminster et al., 1993).

Molekulargenetisch ist die Beteiligung verschiedenster Rezeptor- und Transportergene, welche den Katecholmaninstoffwechsel regulieren, untersucht worden (Faraone et al., 2005). Trotz der ausgeprägten Heritabilität der ADHS geht man hier jedoch von geringen Einflüssen der Genvarianten im Sinne eines polygenetischen Modells aus (Comings, 2001).

Biochemisch betrachtet spielen somit funktioneller Dopaminmangel sowie hohe, stressinduzierte Konzentrationen von Noradrenalin eine Rolle bei der Entstehung der ADHS. Ebenfalls involviert sind Nikotin und das serotonerge System (Arnsten and Li, 2005; Pliszka, 2005).

Strukturell und funktionell geht man u.a. von einer Störung der frontosubkortikalen Regelkreise, insbesondere des dorsolateralen präfrontalen, lateralen orbitalen und des anterioren Gyrus cinguli aus, welche u.a. auch Verbindungen zu Amygdala und Hippocampi aufweisen (Alexander et al., 1986; Mega and Cummings, 1994). Dabei wurden die meisten Untersuchungen mit struktureller Kernspintomographie an Kindern durchgeführt.

Zudem wurde bisher nur in einer Studie an Erwachsenen mit ADHS eine ROI-Analyse von Amygdala und Hippocampi im Vergleich zu Gesunden vorgenommen (Perlov et al., 2008).

Die vorliegende Untersuchung ist die erste vergleichende Querschnittsstudie, in der strukturelle Veränderungen von Amygdala und Hippocampi bei erwachsenen Patienten mit ADHS, mit depressiven Patienten und Gesunden untersucht wurden.

Es wurden drei Gruppen mit jeweils 20 Patienten bzw. Probanden untersucht. Die Erfassung der Daten erfolgte in der Psychiatrischen Klinik der LMU München, wobei die Diagnose „ADHS“ von erfahrenen Psychiatern gestellt wurde.

Alle Teilnehmer erhielten eine kernspintomographische Aufnahme des Kopfes. Die MRT-Bilder wurden verblindet und nach etablierten Messprotokollen ausgewertet. Die Erfassung der Psychopathologie erfolgte mit anerkannten, standardisierten Fragebögen. Mittels statistischer Analysen wurden die Daten auf signifikante Unterschiede hin geprüft.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Amygdala, als wichtiger Bestandteil der Affektregulation, bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu Gesunden und Depressiven verkleinert sind. Dabei waren vermehrte Symptome von Hyperaktivität und geringe Unaufmerksamkeit mit einer rechtshemisphärischen Volumenreduktion der Amygdala assoziiert. Dies müsste jedoch durch weitere Studien repliziert werden. Die Amygdala der ADHS-Patienten waren umso größer, je ausgeprägter die depressive Kosymptomatik war. Somit ist die Ursache für die Volumenminderung kaum Folge einer depressiven Komorbidität, zumal in bisherigen Studien eine Vergrößerung der Amygdala bei depressiven Patienten nachgewiesen werden konnte (Frodl et al., 2002; Lange and Irle, 2004; Bremner et al., 2000). Die Hippocampi wiesen im Gruppenvergleich keinerlei Volumenunterschiede auf.

Weitere Studien mit größerer Fallzahl sollten die Ergebnisse unserer Untersuchung jedoch bestätigen. Insbesondere sollte eine Gruppe mit ADHS-Patienten ohne depressive Begleiterkrankung und eine Gruppe ADHS-Patienten mit komorbiden depressiven Episoden untersucht werden. Auch müssten die Ursachen für die strukturellen Unterschiede sowie deren klinische Folgen in der künftigen ADHS-Forschung beleuchtet werden.

7 Literatur

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T.W., Tranel, D., Schyns, P., Damasio, A.R., 2005. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*. 433, 68-72.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 9, 357-81.
- Altshuler, L.L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., Wilkins, J., Gerner, R., Mintz, J., 2000. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 48, 147-62.
- Amaral, D.G., Price, J.L., Pitkanen, A., Carmichael, S.T., 1992. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*, Vol., Wiley-Liss New York.
- Andreasen, N.C., Cohen, G., Harris, G., Cizadlo, T., Parkkinen, J., Rezai, K., Swayze, V.W., 2nd, 1992. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 4, 125-33.
- Arnsten, A.F., Murphy, B., Merchant, K., 2000. The selective dopamine D4 receptor antagonist, PNU-101387G, prevents stress-induced cognitive deficits in monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 23, 405-10.
- Arnsten, A.F., Li, B.M., 2005. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 57, 1377-84.
- Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., Van Tol, H.H., 1995. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*. 65, 1157-65.
- Banks, S.J., Eddy, K.T., Angstadt, M., Nathan, P.J., Phan, K.L., 2007. Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2, 303-12.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4, 561-71.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., Ranieri, W., 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 67, 588-97.
- Bernstein, D.P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., Ruggiero, J., 1994. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 151, 1132-6.
- Bernstein, D.P., Fink, L., 1998. *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual*, Vol., The Psychological Corporation, San Antonio.
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., Zule, W., 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child*

Abuse Negl. 27, 169-90.

- Biederman, J., Faraone, S.V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K.A., Mick, E., Lehman, B.K., Doyle, A., 1993. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 150, 1792-8.
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., Ablon, S., Warburton, R., Reed, E., 1995. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*. 52, 464-70.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marrs, A., Ouellette, C., Moore, P., Spencer, T., 1996. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35, 343-51.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S.V., 2000. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 157, 816-8.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S.V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T.E., Frazier, E., Johnson, M.A., 2002. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 159, 36-42.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Monuteaux, M.C., Bober, M., Cadogan, E., 2004. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*. 55, 692-700.
- Biederman, J., Ball, S.W., Monuteaux, M.C., Mick, E., Spencer, T.J., McCreary, M., Cote, M., Faraone, S.V., 2008. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 47, 426-34.
- Biederman, J., Petty, C.R., Monuteaux, M.C., Fried, R., Byrne, D., Mirto, T., Spencer, T., Wilens, T.E., Faraone, S.V., 2010. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry*. 167, 409-17.
- Birbaumer, N., Veit, R., Lotze, M., Erb, M., Hermann, C., Grodd, W., Flor, H., 2005. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 62, 799-805.
- Bobinski, M., de Leon, M.J., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L.A., Rusinek, H., Wisniewski, H.M., 2000. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 95, 721-5.
- Boonstra, A.M., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., Buitelaar, J.K., 2005. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*. 35, 1097-108.

- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., Charney, D.S., 2000. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 157, 115-8.
- Brody, A.L., Olmstead, R.E., London, E.D., Farahi, J., Meyer, J.H., Grossman, P., Lee, G.S., Huang, J., Hahn, E.L., Mandelkern, M.A., 2004. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry*. 161, 1211-8.
- Burgess, N., Maguire, E.A., O'Keefe, J., 2002. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 35, 625-41.
- Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R., Jenike, M.A., McInerney, S.C., Rauch, S.L., 1998. The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 6, 270-82.
- Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L., Seidman, L.J., Whalen, P.J., Jenike, M.A., Rosen, B.R., Biederman, J., 1999. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*. 45, 1542-52.
- Bush, G., Luu, P., Posner, M.I., 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 4, 215-222.
- Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., Morin, S.M., Gehlert, D.R., Perry, K.W., 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 27, 699-711.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M., 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 161, 598-607.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Vauss, Y.C., Snell, J.W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A.L., Ritchie, G.F., Rajapakse, J.C., Rapoport, J.L., 1996. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 53, 607-16.
- Castellanos, F.X., 1997. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 36, 381-93.
- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., James, R.S., Ebens, C.L., Walter, J.M., Zijdenbos, A., Evans, A.C., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., 2002. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 288, 1740-8.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R., 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 50, 975-90.
- Cohen, G., Andreasen, N.C., Alliger, R., Arndt, S., Kuan, J., Yuh, W.T., Ehrhardt, J., 1992. Segmentation techniques for the classification of brain tissue using magnetic

resonance imaging. *Psychiatry Res.* 45, 33-51.

Comings, D.E., Wu, S., Chiu, C., Ring, R.H., Gade, R., Ahn, C., MacMurray, J.P., Dietz, G., Muhleman, D., 1996. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet.* 67, 264-88.

Comings, D.E., 2001. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 931, 50-83.

Conners, C.K., Erhardt, D., Sparrow, E.P., 1999. *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*, Vol., Multi-Health Systems, New York.

Convit, A., McHugh, P., Wolf, O.T., de Leon, M.J., Bobinski, M., De Santi, S., Roche, A., Tsui, W., 1999. MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res.* 90, 113-23.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H., Schulte-Markwort, E., 2006. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*, Vol., Hans Huber Verlag, Bern.

Doyle, B.B., 2006. *Understanding and treating adults with attention deficit hyperactivity disorder* Vol., American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington.

Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., Raichle, M.E., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 12, 3628-41.

Ebstein, R.P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E.R., Nemanov, L., Katz, M., Belmaker, R.H., 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet.* 12, 78-80.

Ehlis, A.C., Bahne, C.G., Jacob, C.P., Herrmann, M.J., Fallgatter, A.J., 2008. Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res.* 42, 1060-7.

Elliott, H., 2002. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a guide for the primary care physician. *South Med J.* 95, 736-42.

Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., Bullmore, E., 2008. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 8, 51.

Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Jons, P.H., Cohen, R.M., 1998. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci.* 18, 5901-7.

Fanselow, M.S., 2000. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res.* 110, 73-81.

- Faraone, S.V., Biederman, J., 1998. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 44, 951-8.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., Sklar, P., 2005. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 57, 1313-23.
- Filipek, P.A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Kennedy, D.N., Biederman, J., 1997. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*. 48, 589-601.
- Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetzsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C., Jager, M., Leinsinger, G., Hahn, K., Moller, H.J., 2002. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry*. 51, 708-14.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzsche, T., Born, C., Jager, M., Groll, C., Bottlender, R., Leinsinger, G., Moller, H.J., 2003. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*. 53, 338-44.
- Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., Jones, S.R., Levin, E.D., Jaber, M., Caron, M.G., 1999. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 283, 397-401.
- Gast, U., Rodewald, F., Benecke, H.-H., Driessen, M., 2001. Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire (unautorisiert). Vol., ed.^eds. Medizinische Hochschule Hannover, Hannover.
- Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Casey, B.J., Kozuch, P., King, A.C., Hamburger, S.D., Rapoport, J.L., 1994. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 151, 665-9.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M., Caron, M.G., 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 379, 606-12.
- Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L.F., Andermann, F., Horowitz, S., 1982. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 12, 129-44.
- Gray, J.A., McNaughton, N., 1983. Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 7, 119-88.
- Hamilton, J.P., Siemer, M., Gotlib, I.H., 2008. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*. 13, 993-1000.
- Hamilton, M., 1969. Standardised assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 72, 201-5.
- Hechtman, L., 2000. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 9, 481-98.

- Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J., Ebert, D., 2002. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett.* 328, 319-21.
- Kiehl, K.A., Smith, A.M., Hare, R.D., Mendrek, A., Forster, B.B., Brink, J., Liddle, P.F., 2001. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 50, 677-84.
- Kluver, H., Bucy, P.C., 1997. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 9, 606-20.
- Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., Kung, H.F., Tatsch, K., 2000. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett.* 285, 107-10.
- Kronenberg, G., Tebartz van Elst, L., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., Colla, M., 2009. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res.* 43, 1112-7.
- LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J.L., 1996. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 1, 121-4.
- Lanau, F., Zenner, M.T., Civelli, O., Hartman, D.S., 1997. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem.* 68, 804-12.
- Lange, C., Irle, E., 2004. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med.* 34, 1059-64.
- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J.M., Jin, R., Karam, E.G., Lepine, J.P., Mora, M.E., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sampson, N., 2009. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry.* 65, 46-54.
- Li, B.M., Mao, Z.M., Wang, M., Mei, Z.T., 1999. Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 21, 601-10.
- Lilly, R., Cummings, J.L., Benson, D.F., Frankel, M., 1983. The human Kluver-Bucy syndrome. *Neurology.* 33, 1141-5.
- Lodge, D.J., Grace, A.A., 2008. Amphetamine activation of hippocampal drive of mesolimbic dopamine neurons: a mechanism of behavioral sensitization. *J Neurosci.* 28, 7876-82.
- Lou, H.C., Henriksen, L., Bruhn, P., Borner, H., Nielsen, J.B., 1989. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol.* 46, 48-52.
- Lou, H.C., Rosa, P., Pryds, O., Karrebaek, H., Lunding, J., Cumming, P., Gjedde, A., 2004.

ADHD: increased dopamine receptor availability linked to attention deficit and low neonatal cerebral blood flow. *Dev Med Child Neurol.* 46, 179-83.

Luders, E., Narr, K.L., Hamilton, L.S., Phillips, O.R., Thompson, P.M., Valle, J.S., Del'Homme, M., Strickland, T., McCracken, J.T., Toga, A.W., Levitt, J.G., 2009. Decreased callosal thickness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 65, 84-8.

Ludolph, A.G., Pinkhardt, E.H., Tebartz van Elst, L., Libal, G., Ludolph, A.C., Fegert, J.M., Kassubek, J., 2008. Are amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome due to ADHD comorbidity? *Dev Med Child Neurol.* 50, 524-9.

Ma, C.L., Arnsten, A.F., Li, B.M., 2005. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical alpha2-adrenoceptors in monkeys. *Biol Psychiatry.* 57, 192-5.

Makris, N., Biederman, J., Valera, E.M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2007. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex.* 17, 1364-75.

Masterman, D.L., Cummings, J.L., 1997. Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharmacol.* 11, 107-14.

Mega, M.S., Cummings, J.L., 1994. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 6, 358-70.

Mervaala, E., Fohr, J., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamaki, H., Karjalainen, A.K., Lehtonen, J., 2000. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med.* 30, 117-25.

Mick, E., Biederman, J., Faraone, S.V., Sayer, J., Kleinman, S., 2002a. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 41, 378-85.

Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fischer, M.J., Faraone, S.V., 2002b. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 23, 16-22.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Chen, L., Jones, J., 1997a. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36, 37-44.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Guite, J., Tsuang, M.T., 1997b. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry.* 41, 65-75.

Murphy, K., Barkley, R.A., 1996. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry.* 37, 393-401.

Needleman, H.L., 1982. The neuropsychiatric implications of low level exposure to lead. *Psychol Med.* 12, 461-3.

- Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V.A., Thron, A., Klosterkötter, J., 2000. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res.* 99, 93-110.
- Nigg, J.T., Casey, B.J., 2005. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 17, 785-806.
- O'Gorman, R.L., Mehta, M.A., Asherson, P., Zelaya, F.O., Brookes, K.J., Toone, B.K., Alsop, D.C., Williams, S.C., 2008. Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage.* 42, 36-41.
- Perlov, E., Philipsen, A., Tebartz van Elst, L., Ebert, D., Henning, J., Maier, S., Bubl, E., Hesslinger, B., 2008. Hippocampus and amygdala morphology in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 33, 509-15.
- Plessen, K.J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G.A., Martin, L., Durkin, K., Blair, C., Royal, J., Hugdahl, K., Peterson, B.S., 2006. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 63, 795-807.
- Pliszka, S.R., 2005. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 57, 1385-90.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A., 2007. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 164, 942-8.
- Richter-Levin, G., 2004. The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *Neuroscientist.* 10, 31-9.
- Rosene, D.L., Van Hoesen, G.W., 1977. Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. *Science.* 198, 315-7.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S.C., Simmons, A., Bullmore, E.T., 1999. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry.* 156, 891-6.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Houben, I., 2003. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision (DSM-IV-TR), Vol., Hogrefe, Göttingen.
- Schmahmann, J.D., Sherman, J.C., 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 121 (Pt 4), 561-79.
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 20, 11-21.
- Seidman, L.J., Biederman, J., Weber, W., Hatch, M., Faraone, S.V., 1998. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 44, 260-8.

- Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., Monuteaux, M.C., Boriel, D.L., Kelkar, K., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Bush, G., Aleardi, M., Faraone, S.V., Biederman, J., 2006. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 60, 1071-80.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H., Price, J.L., 1998. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 9, 2023-8.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., 2001. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*. 50, 651-8.
- Shors, T.J., Mathew, P.R., 1998. NMDA receptor antagonism in the lateral/basolateral but not central nucleus of the amygdala prevents the induction of facilitated learning in response to stress. *Learn Mem*. 5, 220-30.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 194, 204-11.
- Soares, J.C., Mann, J.J., 1997. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 41, 86-106.
- Spencer, T.J., Biederman, J., Madras, B.K., Dougherty, D.D., Bonab, A.A., Livni, E., Meltzer, P.C., Martin, J., Rauch, S., Fischman, A.J., 2007. Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altropine. *Biol Psychiatry*. 62, 1059-61.
- Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V., Lehman, B.K., 1993. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 32, 1032-7.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M.H., Mundy, E., Faraone, S.V., 2000. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 39, 1432-7.
- Swanson, J.M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M.A., Moyzis, R., Schuck, S., Murias, M., Morfitt, J., Barr, C., Smith, M., Posner, M., 2000. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 24, 21-5.
- Taylor, E.e.a., 2009. ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults National Clinical Practice Guideline Number 72, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- Taylor, F.B., Russo, J., 2001. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 21, 223-8.
- Tekin, S., Cummings, J.L., 2002. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 53, 647-54.

- Vaidya, C.J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H.W., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., 1998. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95, 14494-9.
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E., Seidman, L.J., 2007. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 61, 1361-9.
- Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S.M., Charney, D.S., Bremner, J.D., 2003. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 54, 693-702.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 161, 1957-66.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Telang, F., Maynard, L., Logan, J., Gatley, S.J., Pappas, N., Wong, C., Vaska, P., Zhu, W., Swanson, J.M., 2004. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*. 161, 1173-80.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M.V., Fowler, J.S., Logan, J., Ma, Y., Schulz, K., Pradhan, K., Wong, C., Swanson, J.M., 2007. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 64, 932-40.
- Wang, X., Zhong, P., Yan, Z., 2002. Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *J Neurosci*. 22, 9185-93.
- Ward, M.F., Wender, P.H., Reimherr, F.W., 1993. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 150, 885-90.
- Wender, P.H., Wolf, L.E., Wasserstein, J., 2001. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 931, 1-16.
- Weniger, G., Lange, C., Irle, E., 2006. Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 94, 219-29.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Spencer, T.J., Bostic, J., Prince, J., Monuteaux, M.C., Soriano, J., Fine, C., Abrams, A., Rater, M., Polisner, D., 1999. A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 156, 1931-7.
- Williams, J.B., 2001. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 251 Suppl 2, II6-12.
- Zahrt, J., Taylor, J.R., Mathew, R.G., Arnsten, A.F., 1997. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci*. 17, 8528-35.

Zametkin, A.J., Nordahl, T.E., Gross, M., King, A.C., Semple, W.E., Rumsey, J., Hamburger, S., Cohen, R.M., 1990. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 323, 1361-6.

Zola-Morgan, S.M., Squire, L.R., 1990. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science.* 250, 288-90.

8 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Professor Thomas Frodl, für die Überlassung dieses interessanten Themas, die Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten und die außerordentlich engagierte Betreuung.

Meiner besten Freundin Ines danke ich sehr für Ihre stets aufmunternden Worte und wertvollen Korrekturen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch allen Patienten und Probanden, die durch Ihre Teilnahme die vorliegende Arbeit ermöglicht haben.